

AN 2001-427688 [46] WPIDS

DNC C2001-129675

TI Pharmaceutical compositions useful for treatment of diseases with alpha-4 mediated cellular adhesiveness.

DC B03

PA (TANA) TANABE SEIYAKU CO

CYC 1

PI JP 2001089368 A 20010403 (200146)\* 88p <--

ADT JP 2001089368 A JP 2000-216898 20000718

PRAI JP 1999-204581 19990719

AN 2001-427688 [46] WPIDS

AB JP2001089368 A UPAB: 20010815

NOVELTY - Pharmaceutical composition comprising compound (I) or its salt as an active ingredient is new.

DETAILED DESCRIPTION - Pharmaceutical composition comprising compound of formula (I) or its salt as an active ingredient is new.

A = aromatic hydrocarbon ring or heteroring;

Q = single bond, carbonyl, lower alkylene optionally substituted with hydroxyl or phenyl, lower alkenylene, or -O-(lower alkylene)-;

n = 0-2;

W = oxygen, sulfur, -CH=CH- or -N=CH-;

Z = oxygen or sulfur;

R1 -R3 = independently H, halogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, nitro, optionally substituted amino, carboxyl or its amide or ester, cyano, lower alkylthio, lower alkanesulfonyl, optionally substituted sulfamoyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heterocyclic, or hydroxyl; or two of them may bind to each other to form lower alkylenedioxy;

R4 = tetrazolyl, or carboxyl or its amide or ester;

R5 = H, nitro, optionally substituted amino, hydroxyl, lower alkanoyl, optionally substituted lower alkyl, lower alkoxy, halogen, or 2-oxopyrrolidinyl; and

R6 = optionally substituted phenyl, or optionally substituted heteroaryl.

ACTIVITY - Antiasthmatic; Antidiabetic; Antirheumatic; Antiinflammatory.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - (I) is useful for treatment of diseases with alpha -4 mediated cellular adhesiveness such as asthma, diabetes, articular rheumatism, inflammatory intestinal diseases, and diseases related to leukocyte infiltration.

Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2001-89368  
(P2001-89368A)

(43) 公開日 平成13年4月3日(2001.4.3)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

ターミナル (参考)

A 6 1 K 31/198  
31/27  
31/275  
31/343  
31/381A 6 1 K 31/198  
31/27  
31/275  
31/343  
31/381

審査請求 未請求 請求項の数26 O L (全 88 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-216898(P2000-216898)

(22) 出願日 平成12年7月18日(2000.7.18)

(31) 優先権主張番号 特願平11-204581

(32) 優先日 平成11年7月19日(1999.7.19)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72) 発明者 イラ・サーカー

アメリカ合衆国92130カリフォルニア州サン  
ディエゴ、ライディング・リッジ・ロー  
ド4832番

(72) 発明者 クリスジャン・エス・グドマンドソン

アメリカ合衆国27516ノースカロライナ州  
チャペル・ヒル、キルデア・ロード101-  
ティ番

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

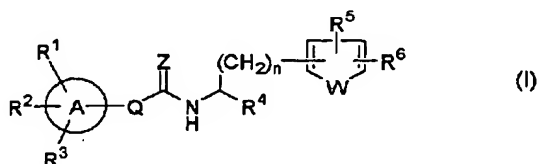
(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】  $\alpha$  4 介在細胞接着を伴う疾病の治療に有用な  
医薬組成物。

【解決手段】 有効成分として下記式 (I) :

【化1】



式中、環Aは芳香族炭化水素環等；Qは結合手等；nは0、1、2；WはO、S、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{N}=\text{CH}-$ ；ZはO、S；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>はH、ハロゲン、置換または非置換低級アルキル等；R<sup>4</sup>はテトラゾリル、カルボキシル等；R<sup>5</sup>はH、ニトロ、置換または非置換アミノ基、OH、低級アルカノイル等；R<sup>6</sup>は置換または非置換フェニル等、で示される化合物、その薬理学的に許容される塩の治療上有効量および薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物。該組成物は $\alpha$  4 介在

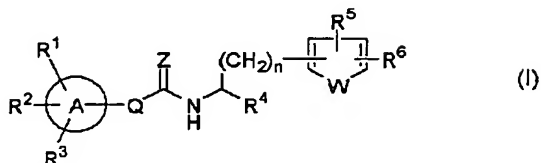
細胞接着を伴う疾病、例えば喘息、糖尿病、リウマチ関節炎、炎症性腸疾患、および胃腸管や他の上皮組織（例えば皮膚、尿道、気管支、関節滑膜）の白血球浸潤が関与する他の疾患などの治療に有用である。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分として式(1)：

【化1】



式中、環Aは芳香族炭化水素環あるいは複素環、  
Qは結合手；カルボニル基；水酸基またはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基；低級アルケニレン基；または-O-(低級アルキレン)-基、  
nは0、1または2の整数、  
Wは酸素原子、硫黄原子、-CH=CH-基または-N=CH-基、  
Zは酸素原子または硫黄原子、  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって下記の群から選ばれる基、

- a) 水素原子、
- b) ハロゲン原子、
- c) 置換または非置換低級アルキル基、
- d) 置換または非置換低級アルコキシ基、
- e) ニトロ基、
- f) 置換または非置換アミノ基、
- g) カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステル、
- h) シアノ基、
- i) 低級アルキルチオ基、
- j) 低級アルカンスルホニル基、
- k) 置換または非置換スルファモイル基、
- l) 置換または非置換アリール基、
- m) 置換または非置換複素環基、および
- n) 水酸基、または、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のうち2つはその末端で互いに結合して低級アルキレンジオキシ基を形成してもよく、

R<sup>4</sup>はテトラゾリル基、カルボキシル基またはそのアミドまたはエステル、

R<sup>5</sup>は下記の群から選ばれる基、

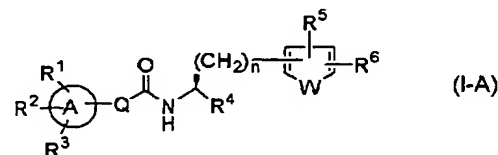
- a) 水素原子、
  - b) ニトロ基、
  - c) 置換または非置換アミノ基、
  - d) 水酸基、
  - e) 低級アルカノイル基、
  - f) 置換または非置換低級アルキル基、
  - g) 低級アルコキシ基、
  - h) ハロゲン原子、および
  - i) 2-オキソピロリジニル基、
- R<sup>6</sup>は下記の群から選ばれる基、
- a) 置換または非置換フェニル基、および

2

b) 置換または非置換ヘテロアリール基、で示される化合物、またはその薬理的に許容される塩を含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】 有効成分が式(I-A)：

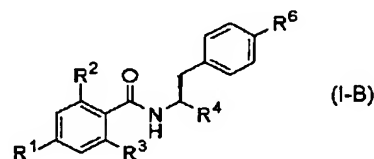
【化2】



(式中、記号は請求項1と同じである)で示される化合物である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 有効成分が式(I-B)：

【化3】



(式中、記号は請求項1と同じである)で示される化合物である、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項4】 R<sup>1</sup>が水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、ニトロ基、置換または非置換アミノ基、または置換または非置換複素環基、  
R<sup>2</sup>が水素原子、低級アルキル基またはハロゲン原子、  
R<sup>3</sup>が水素原子、低級アルキル基またはハロゲン原子、  
R<sup>6</sup>が2位、4位、および/または6位が下記の群から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基、

- 1) ハロゲン原子、
  - 2) 置換または非置換低級アルコキシ基、
  - 3) 置換または非置換低級アルキル基、
  - 4) 置換または非置換アミノ基、
  - 5) 置換または非置換カルバモイル基、および
  - 6) 置換または非置換スルファモイル基、
- である請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】 環Aがベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、フラン環、イソキサゾール環、ベンゾフラン環、チオフェン環、ピロール環、またはインドール環、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が下記の群から選ばれる基、

- a) 水素原子、
- b) ハロゲン原子、
- c) ハロゲン原子またはハロゲンベンゾイルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、
- d) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、
- e) ニトロ基、
- f) 1) 低級アルキル基、2) 低級アルカノイル基、3) ハロゲンベンゾイル基、4) 低級アルコキシカルボニル基、5) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アル

3

カンスルホニル基、6)低級アルキル基、トリハロゲン低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼンスルホニル基、7)チオフェンスルホニル基、8)低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、9)低級アルキル基、フェニル基、またはフェニル低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、10)チアゾリニル基、および11)低級アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよいアミノ基、

g)カルボキシル基、

h)低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、

i)低級アルコキシカルボニル基、

j)シアノ基、

k)低級アルキルチオ基、

l)低級アルカンスルホニル基、

m)スルファモイル基、

n)フェニル基、

o)オキソ基で置換されていてもよいピロリジニル基、

p)1)ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、2)ハロゲン原子、3)ホルミル基、および4)水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいピロリル基、

q)チエニル基、

r)低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、

s)チアゾリル基、

t)ピラゾリル基、

u)ピラジニル基、

v)ピリジル基、および

w)水酸基、

R<sup>4</sup>が下記の群から選ばれる基、

a)カルボキシル基、

b)1)ピリジル基、または2)低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、

c)低級シクロアルコキシカルボニル基、

d)水酸基または低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、および

e)テトラゾリル基、

R<sup>5</sup>が下記の群から選ばれる基、

a)水素原子、

b)ニトロ基、

c)低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、または低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基、

d)水酸基、

e)低級アルカノイル基、

4

f)1)水酸基、または2)水酸基または低級アルコキシ基で置換されたイミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、

g)低級アルコキシ基、

h)ハロゲン原子、および

i)2-オキソピロリジニル基、

R<sup>6</sup>が下記の群から選ばれる基、

a)下記の群から選ばれる1~5個の基で置換されていてもよいフェニル基、

1)ハロゲン原子、

2)ニトロ基、

3)ホルミル基、

4)水酸基、

5)カルボキシル基、

6)i)カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステル、ii)水酸基、iii)シアノ基、iv)ハロゲン原子、v)低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、vi)ピリジル基、vii)低級アルキル基で置換されていてもよいチアゾリル基、viii)低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、ix)低級アルキル基で置換されていてもよいピペリジル基、x)低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基、xi)ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、xii)フリル基、xiii)チエニル基、およびxiv)低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

7)i)ハロゲン原子、ii)水酸基、iii)カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステル、iv)低級アルコキシ基、v)低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、フェニル基およびピリジル基から選ばれる1~2個の基で置換されていてもよいアミノ基、vi)低級アルキレンジオキシ基、オキソ基または水酸基で置換されていてもよいピペリジニル基、vii)低級アルキル基で置換されていてもよいモルホリノ基、viii)酸化されていてもよいチオモルホリノ基、ix)低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルカノイル基またはフェニル低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニル基、x)オキソ基で置換されていてもよいピロリジニル基、およびxi)低級アルキル基およびオキソ基から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよいイミダゾリジニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、

8)カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステルで置換されていてもよい低級アルケニル基、

9)i)フェニル基、ii)低級アルコキシカルボニル基、iii)低級アルカンスルホニル基、iv)低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、v)低級アルカノイル基、vi)低級アルキル基、vii)低級アルケニル基、およびv

5

i i i) 低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

1 0) 低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、モルホリノ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基または低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、

1 1) i) 低級アルキル基、i i) ベンゾイル基、i i i) 低級アルコキシカルボニル基およびi v) 低級アルカノイル基から選ばれる基で置換されていてもよいスルファモイル基、

1 2) 低級アルケニルオキシ基、

1 3) 低級アルキレンジオキシ基、

1 4) 低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニルカルボニル基、

1 5) 低級アルカノイル基、

1 6) シアノ基、

1 7) 低級アルキルチオ基、

1 8) 低級アルカンスルホニル基、

1 9) 低級アルキルスルフィニル基、および

2 0) 式： $-(CH_2)_q-O-$ で示される基(式中qは2または3の整数)、

b) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、

c) 下記群から選ばれる基で置換されていてもよいチエニル基、

1) ハロゲン原子、

2) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、

3) シアノ基、

4) ホルミル基、

5) 低級アルコキシ基、および

6) 低級アルカノイル基、

d) ベンゾフラニル基、

e) 低級アルコキシ基で置換されていてもよいピリミジニル基、

f) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、および

g) 低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピロリル基、である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項6】 環Aがベンゼン環；Qが結合手；Wが $-CH=CH-$ ； $R^1$ が下記の群から選ばれる基；

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、

c) 低級アルキル基、

d) 低級アルコキシ基、

e) ニトロ基、

f) 1) 低級アルキル基、2) 低級アルカノイル基、3) 低級アルコキシカルボニル基、4) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基、5) 低級アルキル基、トリハロゲン低級アルキル基、ハロゲン原子

(4)

6

または低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼンスルホニル基、6) チオフェンスルホニル基、7) 低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、8) 低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、および9) 低級アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

g) カルボキシ基、

h) 低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、

i) 低級アルカンスルホニル基、

j) スルファモイル基、

k) フェニル基、

l) オキソ基で置換されていてもよいピロリジニル基、

l) 低級アルキル基で置換されていてもよいピロリル基、

m) チエニル基、

n) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、

20 o) チアゾリル基、

p) ピラゾリル基、

q) ピラジニル基、

r) ピリジル基、および

s) 水酸基、

$R^2$ が水素原子またはハロゲン原子； $R^3$ が水素原子またはハロゲン原子； $R^4$ がa) カルボキシ基、b) 低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、またはc) 低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基； $R^5$ が下記群から選ばれる基；

30 a) 水素原子、

b) 低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基、

c) 低級アルカノイル基、

d) 1) 水酸基、または2) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されたイミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、

e) 低級アルコキシ基、および

40 f) ハロゲン原子、

$R^6$ が下記群から選ばれる1～5個の基で置換されていてもよいフェニル基；

a) ハロゲン原子、

b) ホルミル基、

c) 水酸基、

d) 1) カルボキシ基、2) 水酸基、3) シアノ基、4) ハロゲン原子、5) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、6) ピリジル基、7) フェニル基、8) チエニル基、または9) 低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

50

(5)

7

e) 1) 低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基またはフェニル基で置換されていてもよいアミノ基、2) 低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいピペリジニル基、3) 低級アルキル基で置換されていてもよいモルホリノ基、4) 硫黄原子が酸化されていてもよいチオモルホリノ基、5) 低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルカノイル基またはフェニル低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニル基、6) オキシ基で置換されていてもよいピロリジニル基、または7) 低級アルキル基およびオキシ基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいイミダゾリジニル基で置換されていてもよい低級アルキル基、

f) 1) 低級アルコキシカルボニル基、2) 低級アルカンスルホニル基、3) 低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、4) 低級アルカノイル基、5) 低級アルキル基、6) 低級アルケニル基、または7) 低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基で置換されていてもよいアミノ基、

g) 1) 低級アルキル基、2) ヒドロキシ低級アルキル基、3) モルホリノ低級アルキル基、4) フェニル低級アルキル基、または5) 低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、

h) 低級アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、

i) 低級アルケニルオキシ基、

j) 低級アルキレンジオキシ基、

k) シアノ基、

l) 低級アルキルチオ基、および

m) 低級アルカンスルホニル基、である請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】  $R^1$ が1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 低級アルカノイルアミノ基、4) 低級アルコキシカルボニルアミノ基、5) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニルアミノ基、6) 低級アルキル基、トリハロゲン低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼンスルホニルアミノ基、7) チオフェンスルホニルアミノ基、8) 低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいウレイド基、9) 低級アルキルチオウレイド基、または10) 低級アルキルスルファモイルアミノ基； $R^2$ がハロゲン原子； $R^3$ が水素原子またはハロゲン原子； $R^6$ が1) 低級アルコキシ基、2) 低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキルアミノ基、ピペリジニル基、低級アルキルピペリジニル基、モルホリノ基、低級アルキルモルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジニル基、低級アルキルピペラジニル基、低級アルカノイルピペラジニル基、およびピロリジニル基から選ばれる

8

1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、3) 低級アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および4) 低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基、である請求項4、5、6のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項8】  $R^1$ が水素原子、 $R^3$ がハロゲン原子、および $R^6$ が2-低級アルコキシフェニル基、2,6-ジ低級アルコキシフェニル基、2,6-ジ低級アルコキシ-4-[[N,N-ジ低級アルキルアミノ]低級アルキル]フェニル基、2,6-ジ低級アルコキシ-4-[(4-低級アルキル-1-ピペラジニル)低級アルキル]フェニル基、2,6-ジ低級アルコキシ-4-[1-ピペリジニル低級アルキル]フェニル基、2,6-ジ低級アルコキシ-4-[N,N-ジ(低級アルキル)カルバモイル]フェニル基または2,6-ジ低級アルコキシ-4-[(モルホリノ)低級アルキル]フェニル基、である請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】 低級アルコキシがメトキシである請求項8記載の医薬組成物。

【請求項10】 有効成分として下記の化合物、その低級アルキルエステル、または製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。 $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ； $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(1-ピペリジノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン$ ； $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(4-メチルピペラジニル)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニン$ ； $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(モルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン$ ； $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニン$ ； $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(N,N-ジメチルカルバモイル)フェニル]-L-フェニルアラニン$ ； $N-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ； $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-4-(2-エトキシ-6-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ； $N-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ； $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,3-メチレンジオキシ-6-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ； $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ； $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ； $N-[2,6-ジクロロ-4-[(トリフルオロメタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル]$

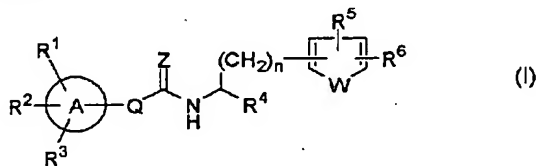
(6)

9

—4—(2,6-ジメトキシフェニル)—L-フェニルアラニン; または N—[2,6-ジクロロ-4-[(2-チエニルスルホニル)アミノ]ベンゾイル]—4-(2,6-ジメトキシフェニル)—L-フェニルアラニン。

【請求項 1 1】 有効成分として式(I):

【化 4】



式中、環Aは芳香族炭化水素環あるいは複素環、Qは結合手;カルボニル基;水酸基またはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基;低級アルケニレン基;または—O—(低級アルキレン)—基、nは0、1または2の整数、Wは酸素原子、硫黄原子、—CH=CH—基または—N=CH—基、

Zは酸素原子または硫黄原子、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって下記の群から選ばれる基、

- a) 水素原子、
  - b) ハロゲン原子、
  - c) 置換または非置換低級アルキル基、
  - d) 置換または非置換低級アルコキシ基、
  - e) ニトロ基、
  - f) 置換または非置換アミノ基、
  - g) カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステル、
  - h) シアノ基、
  - i) 低級アルキルチオ基、
  - j) 低級アルカンスルホニル基、
  - k) 置換または非置換スルファモイル基、
  - l) 置換または非置換アリール基、
  - m) 置換または非置換複素環基、および
  - n) 水酸基、または、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のうち2つの基はその末端で互いに結合して低級アルキレンジオキシ基を形成してもよく、
- R<sup>4</sup>はテトラゾリル基、カルボキシル基またはそのアミドまたはエステル、
- R<sup>5</sup>は下記の群から選ばれる基、
- a) 水素原子、
  - b) ニトロ基、
  - c) 置換または非置換アミノ基、
  - d) 水酸基、
  - e) 低級アルカノイル基、
  - f) 置換または非置換低級アルキル基、
  - g) 低級アルコキシ基、
  - h) ハロゲン原子、および

10

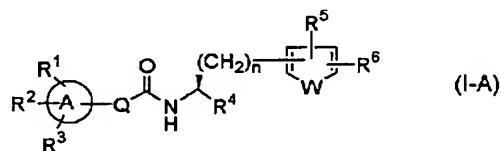
i) 2-オキソピロリジニル基、

R<sup>6</sup>は下記の群から選ばれる基、

- a) 置換または非置換フェニル基、および
- b) 置換または非置換ヘテロアリール基、で示される化合物、またはその薬理学的に許容される塩を含有することを特徴とする、α4介在細胞接着による病態の治療または予防用医薬組成物。

【請求項 1 2】 有効成分が式(I-A):

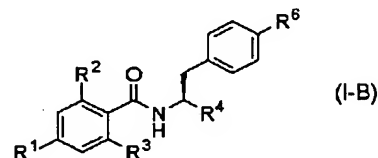
【化 5】



(式中、記号は請求項 1 1 と同じである)で示される化合物である、請求項 1 1 記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】 有効成分が式(I-B):

【化 6】



(式中、記号は請求項 1 1 と同じである)で示される化合物である、請求項 1 2 記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】 R<sup>1</sup>が水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、ニトロ基、置換または非置換アミノ基、または置換または非置換複素環基、

- R<sup>2</sup>が水素原子、低級アルキル基またはハロゲン原子、
- R<sup>3</sup>が水素原子、低級アルキル基またはハロゲン原子、
- R<sup>6</sup>が2位、4位、および/または6位が下記の群から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基、

- 1) ハロゲン原子、
- 2) 置換または非置換低級アルコキシ基、
- 3) 置換または非置換低級アルキル基、
- 4) 置換または非置換アミノ基、
- 5) 置換または非置換カルバモイル基、および
- 6) 置換または非置換スルファモイル基、である請求項 1 3 記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】 環Aがベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、フラン環、イソキサゾール環、ベンゾフラン環、チオフェン環、ピロール環、またはインドール環、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が下記の群から選ばれる基、

- a) 水素原子、
- b) ハロゲン原子、
- c) ハロゲン原子またはハロゲノベンゾイルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、
- d) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

11

e) ニトロ基、  
 f) 1) 低級アルキル基、2) 低級アルカノイル基、3) ハロゲンベンゾイル基、4) 低級アルコキシカルボニル基、5) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基、6) 低級アルキル基、トリハロゲン低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼンスルホニル基、7) チオフェンスルホニル基、8) 低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、9) 低級アルキル基、フェニル基、またはフェニル低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、10) チアゾリニル基、および 11) 低級アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基から選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよいアミノ基、  
 g) カルボキシル基、  
 h) 低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、  
 i) 低級アルコキシカルボニル基、  
 j) シアノ基、  
 k) 低級アルキルチオ基、  
 l) 低級アルカンスルホニル基、  
 m) スルファモイル基、  
 n) フェニル基、  
 o) オキソ基で置換されていてもよいピロリジニル基、  
 p) 1) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、2) ハロゲン原子、3) ホルミル基、および 4) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいピロリル基、  
 q) チエニル基、  
 r) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、  
 s) チアゾリル基、  
 t) ピラゾリル基、  
 u) ピラジニル基、  
 v) ピリジル基、および  
 w) 水酸基、  
 R<sup>4</sup>が下記の群から選ばれる基、  
 a) カルボキシル基、  
 b) 1) ピリジル基、または 2) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、  
 c) 低級シクロアルコキシカルボニル基、  
 d) 水酸基または低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、および  
 e) テトラゾリル基、  
 R<sup>5</sup>が下記の群から選ばれる基、  
 a) 水素原子、  
 b) ニトロ基、  
 c) 低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、または低級アルカンスルホニル基で置換されてい

(7)

12

もよいアミノ基、  
 d) 水酸基、  
 e) 低級アルカノイル基、  
 f) 1) 水酸基、または 2) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されたイミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、  
 g) 低級アルコキシ基、  
 h) ハロゲン原子、および  
 i) 2-オキソピロリジニル基、  
 10 R<sup>6</sup>が下記の群から選ばれる基、  
 a) 下記基から選ばれる 1 ~ 5 個の基で置換されていてもよいフェニル基、  
 1) ハロゲン原子、  
 2) ニトロ基、  
 3) ホルミル基、  
 4) 水酸基、  
 5) カルボキシル基、  
 6) i) カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステル、i i) 水酸基、i i i) シアノ基、i v) ハロゲン原子、  
 20 v) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、v i) ピリジル基、v i i) 低級アルキル基で置換されていてもよいチアゾリル基、v i i i) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、i x) 低級アルキル基で置換されていてもよいピペリジニル基、  
 x) 低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基、x i) ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、x i i) フリル基、x i i i) チエニル基、および x i v) 低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、  
 30 7) i) ハロゲン原子、i i) 水酸基、i i i) カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステル、i v) 低級アルコキシ基、v) 低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、フェニル基およびピリジル基から選ばれる 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよいアミノ基、v i) 低級アルキレンジオキシ基、オキソ基または水酸基で置換されていてもよいピペリジニル基、v i i) 低級アルキル基で置換されていてもよいモルホリノ基、v i i i) 酸化されていてもよいチオモルホリノ基、i x) 低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルカノイル基またはフェニル低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニル基、x) オキソ基で置換されていてもよいピロリジニル基、および x i) 低級アルキル基およびオキソ基から選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換されていてもよいイミダゾリジニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、  
 8) カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステルで置換されていてもよい低級アルケニル基、  
 9) i) フェニル基、i i) 低級アルコキシカルボニル基、i i i) 低級アルカンスルホニル基、i v) 低級アル

13

キル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、v) 低級アルカノイル基、v i) 低級アルキル基、v i i) 低級アルケニル基、および v i i i) 低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

1 0) 低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、モルホリノ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基または低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、

1 1) i) 低級アルキル基、i i) ベンゾイル基、i i i) 低級アルコキシカルボニル基および i v) 低級アルカノイル基から選ばれる基で置換されていてもよいスルファモイル基、

1 2) 低級アルケニルオキシ基、

1 3) 低級アルキレンジオキシ基、

1 4) 低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニルカルボニル基、

1 5) 低級アルカノイル基、

1 6) シアノ基、

1 7) 低級アルキルチオ基、

1 8) 低級アルカンスルホニル基、

1 9) 低級アルキルスルフィニル基、および

2 0) 式： $-(CH_2)_q-O-$ で示される基(式中 q は 2 または 3 の整数)、

b) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、

c) 下記群から選ばれる基で置換されていてもよいチエニル基、

1) ハロゲン原子、

2) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、

3) シアノ基、

4) ホルミル基、

5) 低級アルコキシ基、および

6) 低級アルカノイル基、

d) ベンゾフラニル基、

e) 低級アルコキシ基で置換されていてもよいピリミジニル基、

f) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、および

g) 低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピロリル基、である請求項 1 1 記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】環 A がベンゼン環；Q が結合手；W が  $-CH=CH-$ ；R<sup>1</sup> が下記の群から選ばれる基；

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、

c) 低級アルキル基、

d) 低級アルコキシ基、

e) ニトロ基、

f) 1) 低級アルキル基、2) 低級アルカノイル基、3) 低

(8)

14

級アルコキシカルボニル基、4) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基、5) 低級アルキル基、トリハロゲノ低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼンスルホニル基、6) チオフェンスルホニル基、7) 低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、8) 低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、および 9) 低級アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

g) カルボキシ基、

h) 低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、

i) 低級アルカンスルホニル基、

j) スルファモイル基、

k) フェニル基、

l) オキソ基で置換されていてもよいピロリジニル基、

l) 低級アルキル基で置換されていてもよいピロリル基、

20 m) チエニル基、

n) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、

o) チアゾリル基、

p) ピラゾリル基、

q) ピラジニル基、

r) ピリジル基、および

s) 水酸基、

R<sup>2</sup> が水素原子またはハロゲン原子；R<sup>3</sup> が水素原子またはハロゲン原子；R<sup>4</sup> が a) カルボキシ基、b) 低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、または c) 低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基；R<sup>5</sup> が下記群から選ばれる基；

a) 水素原子、

b) 低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基、

c) 低級アルカノイル基、

40 d) 1) 水酸基、または 2) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されたイミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、

e) 低級アルコキシ基、および

f) ハロゲン原子、

R<sup>6</sup> が下記群から選ばれる 1 ~ 5 個の基で置換されていてもよいフェニル基；

a) ハロゲン原子、

b) ホルミル基、

c) 水酸基、

d) 1) カルボキシ基、2) 水酸基、3) シアノ基、4)

ハロゲン原子、5) 低級アルキル基で置換されていても

15

よいアミノ基、6)ピリジル基、7)フェニル基、8)チエニル基、または9)低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

e) 1)低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基またはフェニル基で置換されていてもよいアミノ基、2)低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいピペリジニル基、3)低級アルキル基で置換されていてもよいモルホリノ基、4)硫黄原子が酸化されていてもよいチオモルホリノ基、5)低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルカノイル基またはフェニル低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニル基、6)オキソ基で置換されていてもよいピロリジニル基、または7)低級アルキル基およびオキソ基から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよいイミダゾリジニル基で置換されていてもよい低級アルキル基、

f) 1)低級アルコキシカルボニル基、2)低級アルカンスルホニル基、3)低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、4)低級アルカノイル基、5)低級アルキル基、6)低級アルケニル基、または7)低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基で置換されていてもよいアミノ基、

g) 1)低級アルキル基、2)ヒドロキシ低級アルキル基、3)モルホリノ低級アルキル基、4)フェニル低級アルキル基、または5)低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、

h)低級アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、

i)低級アルケニルオキシ基、

j)低級アルキレンジオキシ基、

k)シアノ基、

l)低級アルキルチオ基、および

m)低級アルカンスルホニル基、である請求項15記載の医薬組成物。

【請求項17】  $R^1$ が1)水素原子、2)ハロゲン原子、3)低級アルカノイルアミノ基、4)低級アルコキシカルボニルアミノ基、5)ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニルアミノ基、6)低級アルキル基、トリハロゲノ低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼンスルホニルアミノ基、7)チオフェンスルホニルアミノ基、8)低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいウレイド基、9)低級アルキルチオウレイド基、または10)低級アルキルスルファモイルアミノ基； $R^2$ がハロゲン原子； $R^3$ が水素原子またはハロゲン原子； $R^6$ が1)低級アルコキシ基、2)低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキルアミノ基、ピペリジニル基、低級アルキルピペリジニル基、モルホリノ

16

基、低級アルキルモルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジニル基、低級アルキルピペラジニル基、低級アルカノイルピペラジニル基、およびピロリジニル基から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、3)低級アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および4)低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよいフェニル基、である請求項14、15、16のいずれかに記載の医薬組成物。

10 【請求項18】  $R^1$ が水素原子、 $R^3$ がハロゲン原子、および $R^6$ が2-低級アルコキシフェニル基、2,6-ジ低級アルコキシフェニル基、2,6-ジ低級アルコキシ-4-[[N,N-ジ低級アルキルアミノ]低級アルキル]フェニル基、2,6-ジ低級アルコキシ-4-[(4-低級アルキル-1-ピペラジニル)低級アルキル]フェニル基、2,6-ジ低級アルコキシ-4-[1-ピペリジニル低級アルキル]フェニル基、2,6-ジ低級アルコキシ-4-[N,N-ジ(低級アルキル)カルバモイル]フェニル基または2,6-ジ低級アルキル-4-[(モルホリノ)低級アルキル]フェニル基、である請求項17記載の医薬組成物。

【請求項19】 低級アルコキシがメトキシである請求項18記載の医薬組成物。

【請求項20】 有効成分として下記の化合物、その低級アルキルエステル、または製薬学的に許容される塩を含有する $\alpha$ 4介在細胞接着による病態の治療または予防用医薬組成物。N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン；N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(1-ピペリジノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン；N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(4-メチルピペラジニル)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニン；N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(モルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン；N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニン；N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(N,N-ジメチルカルバモイル)フェニル]-L-フェニルアラニン；N-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン；N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-エトキシ-6-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン；N-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン；N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,3-メチレンジオキシ-6-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン；N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)

(10)

17

ル)-L-フェニルアラニン; N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-4-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン; N-[2, 6-ジクロロ-4-[(トリフルオロメタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル]-4-(2, 6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン; または N-[2, 6-ジクロロ-4-[(2-チエニル)スルホニル)アミノ]ベンゾイル]-4-(2, 6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン。

【請求項 2 1】  $\alpha 4$  介在細胞接着による病態が、組織における白血球浸潤を伴う病態である請求項 1 1 から 2 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】 組織における白血球浸潤を伴う病態が、上皮組織、肺、血管、心臓、神経組織、移植された器官における白血球浸潤を伴う病態である請求項 2 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】 上皮組織における白血球浸潤を伴う病態が、胃腸管、皮膚、尿道、気管、または関節滑膜における白血球浸潤を伴う病態である請求項 2 2 記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】 移植された器官における白血球浸潤を伴う病態が、移植された腎臓、肝臓、脾臓、または心臓における白血球浸潤を伴う病態である請求項 2 2 記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】 組織における白血球浸潤を伴う病態がリュウマチ関節炎、喘息、乾癬、皮膚炎症疾患、糖尿病、多発性硬化症、全身性エリトマトーデス (SLE)、炎症性腸疾患または移植片対宿主疾患である請求項 2 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】 皮膚炎症疾患が湿疹、接触皮膚炎、またはアトピー性皮膚炎であり、炎症性腸疾患が潰瘍性大腸炎またはクローン病である請求項 2 5 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は喘息、糖尿病、リュウマチ関節炎、炎症性腸疾患、およびこれら以外に胃腸管や他の上皮組織 (例えば皮膚、尿道、気管、関節滑膜) における白血球浸潤が関与する疾患などの病態の治療に有効な、 $\alpha 4 \beta 7$  を含む  $\alpha 4$  介在接着阻害剤である分子を有効成分とする医薬組成物に関する。本発明の組成物は、更に、肺、血管、心臓および神経系など、上皮組織以外の組織、および腎臓、肝臓、脾臓および心臓等の移植された器官における白血球浸潤が関与する病態の治療に有用である。

【0002】

【従来の技術】 白血球の内皮細胞または細胞外マトリックスプロテインへの接着は、免疫および炎症の主要なプロセスであり、多数の接着相互反応が関与している。このプロセスの最初の事象は、インテグリンアビジチー (親和性) の変化による白血球のローリングであり、これ

18

が次なる堅固な接着となる (バッチャー、Cell, 67: 1033-1036 (1991); ハーラン、Blood, 3: 513-525 (1985); ヘムラー、Annu. Rev. Immunol., 8: 365-400 (1990); オズボーン、Cell, 62: 3-6 (1990); シミズら、Immunol. Rev., 114: 109-143 (1990); スプリンガー、Nature, 346: 425-434 (1990); スプリンガー、Cell, 76: 301-314 (1994) を参照)。走化性因子 (chemotactic factor) に呼応して、白血球は 2 つの隣接した内皮細胞を介して、部分的に細胞外マトリックスプロテインフィブロネクチン (FN) (ワイナーら、J. Cell Biol., 105: 1873-1884 (1987) 参照) およびコラーゲン (CN) (ボーンステインら、Ann. Rev. Biochem., 49: 957-1003 (1980) およびミラー、K. A. ビエズおよび A. H. レジ編集、結合組織生化学 (Connective Tissue Biochemistry)、"コラーゲンおよびその分布の化学"、エウセヴィエル出版、アムステルダム、41-78 (1983) 参照) から成る組織に移住する。これらの反応に関与する重要な認識分子はインテグリン遺伝子スーパーファミリーに属する (ヘムラー、Annu. Rev. Immunol., 8: 365-400 (1990); ハイネス、Cell, 48: 549-554 (1987); シミズら、Immunol. Rev., 114: 109-143 (1990); およびスプリンガー、Nature, 346: 425-434 (1990) 参照)。

【0003】 インテグリンは、アルファ ( $\alpha$ ) およびベータ ( $\beta$ ) サブユニットと称される非共有結合で集合したサブユニットから構成される (ヘルマー、Annu. Rev. Immunol., 8: 365-400 (1990); ハイネス、Cell, 48: 549-554 (1987); シミズら、Immunol. Rev., 114: 109-143 (1990); スプリンガー、Nature, 346: 425-434 (1990) 参照)。現在のところ、16 個の異なる  $\alpha$  サブユニットと結合して 22 個の異なるインテグリンを形成する、8 個のインテグリン  $\beta$  サブユニットが同定されている。最初にイールらによりクローン化 (イールら、J. Biol. Chem., 266: 11009-11016 (1991)) された  $\beta 7$  インテグリンサブユニットは白血球上のみで発現され、2 個の異なる  $\alpha$  サブユニット、 $\alpha 4$  (リュウグら、J. Cell. Biol., 117: 179-189 (1992)) と  $\alpha E$  (サーフーベンスッサンら、Eur. J. Immunol., 22: 273-277 (1992) およびキルシャウら、Eur. J. Immunol., 21: 2591-2597 (1991)) と結合することが知られている。 $\alpha E \beta 7$  ヘテロダイマーはその唯一のリガンドとして E-カドヘリンを持つ。

【0004】  $\alpha 4 \beta 7$  複合体は 3 個の既知のリガンドを持つ (VCAM、CS-1、MAdCAM)。 $\alpha 4 \beta 7$  に対し唯一-特異性を示すリガンドは粘膜指向細胞接着分子 (Mucosal Addressing Cell Adhesion Molecule (MAdCAM)) である (アンドリュウら、J. Immunol., 153: 3847-3861 (1994); プリスキンら、Nature, 363: 461-464 (1993); およびシャジャンら、J. Immunol., 156: 2851-2857 (1996) 参照)。MAdCAM は腸間膜リンパ節内の集合リンパ小節高内皮小静脈、および消化管基底膜および乳腺小静脈に多く発現される (ベルグら、Immunol.

(11)

19

Rev., 105: 5(1989)). インテグリン  $\alpha 4 \beta 7$  および MAdCAM は正常腸への白血球移動の制御に重要であることが証明されている(ホルツマンら, Cell 56: 37 (1989)).  $\alpha 4 \beta 7$  の第 2 のリガンドはコネクティングセグメント 1 (CS-1), FNA 鎖の別のスプライスされた領域である(グアンら, Cell, 60: 53-61(1990)およびワイナーら, J. Cell Biol., 109: 1321-1330(1989)参照)。この別のスプライスされた領域内の細胞結合サイトは 25 個のアミノ酸からなり、そのカルボキシ末端アミノ酸残基、EILDVPST は認識モチーフ(MOTIF)を形成する(コモリヤら, J. Biol. Chem., 266: 15075-15079(1991)およびワイナーら, J. Cell Biol., 116: 489-497(1992)参照)。

【0005】 $\alpha 4 \beta 7$  の第 3 のリガンドは、内皮細胞上に発現されたサイトカイン誘導可プロテインである血管細胞接着分子-1 (VCAM-1) である(エリセスら, Cell, 60: 577-584(1990)およびリュウグら, J. Cell Biol., 117: 179-189(1992)参照)。VCAM および CS-1 (エリセスら, Cell, 60: 577-584(1990)参照)は  $\alpha 4 \beta 7$  および  $\alpha 4 \beta 1$  で共通する 2 個のリガンドである。MAdCAM, VCAM および CS-1 が  $\alpha 4 \beta 7$  上の同じサイトに結合しているのかどうかは、明確ではない。モノクロナル抗体のパネルを用いて、アンドリュウらは、 $\alpha 4 \beta 7$  とその 3 個のリガンドとの相互反応には、異なるが重複したエピトープが関与していることを示した(アンドリュウら, J. Immunol, 153: 3847-3861(1994))。

【0006】インビトロおよびインビボでの多くの研究により、 $\alpha 4$  は多くの疾病の病因に重大な役割を担っていることが示されている。 $\alpha 4$  に対するモノクロナル抗体が様々な疾病モデルで試験されている。抗  $\alpha 4$  抗体の有効性は実験的自己免疫型脳脊髄炎のラットおよびマウスモデルで示された(パロンら, J. Exp. Med., 177: 57-68(1993)およびエドノックら, Nature, 356: 63-66(1992)参照)。かなりの数の研究により、アレルギー気管支炎における  $\alpha 4$  の役割評価がなされた(アブラハムら, J. Clin. Invest., 93: 776-787(1994); ボクナーら, J. Exp. Med., 173: 1553-1556(1991); ワルシュら, J. Immunol, 146: 3419-3423(1991); およびウェグら, J. Exp. Med., 177: 561-566(1993)参照)。例えば、 $\alpha 4$  のモノクロナル抗体はいくつかの肺抗原攻撃モデルにおいて有効であった(アブラハムら, J. Clin. Invest., 93: 776-787(1994)およびウェグら, J. Exp. Med., 177: 561-566(1993)参照)。興味深いことに、遅延型応答の排除が存在しているにもかかわらず、細胞レクルートメントの妨害が、ある種の肺モデルには見られない(アブラハムら, J. Clin. Invest., 93: 776-787(1994))。自然発生慢性大腸炎を発症するコットントップタマリン(Cotton-top tamarin)は抗  $\alpha 4$  抗体を投与すると、大腸炎の有意な軽減を示した(ベルら, J. Immuno

20

l., 151: 4790-4802(1993)およびボドルスキーら, J. Clin. Invest., 92: 372-380(1993)参照)。 $\alpha 4$  に対するモノクロナル抗体は膵島炎を阻害し、非肥満糖尿病マウスの糖尿病の発病を遅らせる(パロンら, J. Clin. Invest., 93: 1700-1708(1994); バークリーら, Diabetes, 43: 529-534(1994); およびヤンら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 10494-10498(1993)参照)。 $\alpha 4$  が関与する他の疾病として、リュウマチ関節炎(ラホンら, J. Clin. Invest., 88: 546-552(1991)およびモラレス-デユクレら, J. Immunol., 149: 1424-1431(1992)参照)および動脈硬化症(チブルスキーら, Science, 251: 788-791(1991)参照)が挙げられる。遅延型過敏反応(イセクズ, J. Immunol., 147: 4178-4184(1991)参照)および接触過敏反応(キシホルムら, Eur. J. Immunol., 23: 682-688(1993)およびファークソンら, J. Immunol., 150: 1172-1182(1993)参照)も抗  $\alpha 4$  抗体により妨害される。疾病における  $\alpha 4$  のインビボでの研究の優れた考察としては、ロブラの J. Clin. Invest., 94: 1722-1728(1995)を参照。

【0007】これらの研究は明白に様々な疾病において  $\alpha 4$  を関係づけているが、見られる阻害が  $\alpha 4 \beta 1$ 、 $\alpha 4 \beta 7$ 、或いは両者を遮断することに依るものか否かは明白ではない。最近、 $\alpha 4 \beta 7$  複合体を認識する抗体(ヘスターベルグら, Gastroenterology (1997) 参照)、 $\beta 7$  に対する抗体または  $\alpha 4 \beta 1$  が結合しない MAdCAM に対する抗体(ピカレラら, J. Immunol., 158: 2099-2106(1997))を用いて、いくつかの研究がこの論点に向けられている。炎症腸疾患の霊長類モデルにおいて、 $\alpha 4 \beta 7$  複合体に対する抗体が炎症を改善し、下痢を減少することが判明した(ヘスターベルグら, Gastroenterology, 111: 1373-1380(1996)参照)。別のモデルにおいて、 $\beta 7$  または MAdCAM に対するモノクロナル抗体が白血球の結腸へのレクルートメントを遮断し、CD45RB<sup>high</sup>CD4<sup>+</sup>細胞で再構成された重症複合免疫不全症マウス(scid mice)の結腸における炎症の程度を減少させた(ピカレラら, J. Immunol., 158: 2099-2106(1997)参照)。これは、消化管集合リンパ組織が  $\beta 7$  欠損マウスにおいてひどく損傷をうけているという事実と共に、 $\alpha 4 \beta 7$  が炎症性腸疾患の重要な仲介役であろうことを示唆している。

【0008】様々な白血球上での  $\alpha 4 \beta 7$  の発現および発症組織における  $\alpha 4 \beta 7$  ポジティブ細胞の増加は、腸への移動に加えて炎症の他のサイトへの細胞レクルートメントにおいて受容体が重要な役割を担っていることを意味づける。CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、T細胞、B細胞、NK細胞、およびヒト末梢血からの好酸球は  $\alpha 4 \beta 7$  を高いレベルで発現することを示した(ピカレラら, J. Immunol., 158: 2099-2106(1997)参照)。 $\alpha 4 \beta 7$  発現T細胞数の増加がリュウマチ関節炎患者の滑膜内に認められ、 $\alpha 4 \beta 7$  の発現の増加がこの疾病の悪化および永続化に

(12)

21

寄与していることが予測された(ラザロビッツら、J. Immunol., 151: 6482 - 6489 (1993))。非肥満糖尿病マウスにおいて、MA d CAMが脾臓内の炎症ランゲルハンス島の高内皮小静脈上に発現し、これは $\alpha 4 \beta 7$ の糖尿病での役割を示唆している(ケルナーら、Science, 266: 1395 - 1399 (1994)参照)。リンパ球および好酸球上の $\alpha 4 \beta 7$ の分布(イーラーら、J. Immunol., 153: 517 - 528 (1994)参照)と、 $\alpha 4 \beta 7$ がヒト好酸球のVCAM、CS-1およびMA d CAMへの接着を仲介する事を示すインビトロでの研究結果は、共に、このインテグリンが喘息での標的分子であることを示唆する。集散的に、これらのデータはインテグリン $\alpha 4 \beta 7$ が様々な炎症疾患において重要な役割を担っていることを示唆する。

【0009】MA d CAMのN-末端ドメイン(ドメイン1)はVCAMおよびICAM両者のN-末端インテグリン認識ドメインと相同性を示す(プリスキナーら、Nature, 363: 461 - 464 (1993)参照)。MA d CAMの部位指向突然変異誘発性を用いて、C-Dループ内の3個の線状アミノ酸残基として、結合モチーフが第一ドメイン内で同定された(ビネイラら、J. Immunol., 157: 2488 - 2497 (1996)参照)。L40、D41およびT42の突然変異は $\alpha 4 \beta 7$ への結合能の完全損失を招き、これはMA d CAM上のLDTが結合ループに関与していることを示唆している(ビネイラら、J. Immunol., 157: 2488 - 2497 (1996)参照)。MA d CAM上のこの領域と、VCAMまたはCS-1などの他のインテグリンリガンドとの連帯により、G/Q、I/L、E/D、T/SおよびP/S残基からなる保存結合モチーフまたは共通配列が存在することが証明される(プリスキナーら、J. Immunol., 156: 719 - 726 (1996)参照)。このことはLDT含有の線状および環状ペプチドがインビトロでMA d CAMへの細胞接着を遮断することが示された事実からさらに支持される(シュロフら、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 6: 2495 - 2500 (1996)およびビネイラら、J. Immunol., 157: 2488 - 2497 (1996)参照)。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】インビボでのインテグリンに対するモノクロナル抗体の使用により、多くのインテグリンが炎症および心臓血管障害、および臓器移植の実際に有効な治療標的であることが示されている。本発明の目的は、経口で生体利用可能な、非ペプチド性の、小分子の $\alpha 4$ 拮抗薬を有効成分とする医薬組成物を提供することにある。MA d CAM、VCAMまたはCS-1いずれかへの $\alpha 4$ 介在接着の強力な阻害剤で、炎症疾患の治療に有用な小分子を含有する医薬組成物を提供するものである。

【0011】

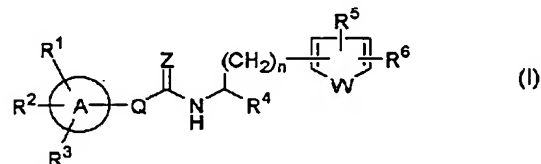
【課題を解決するための手段】課題を解決するために本発明者らは、鋭意研究の結果、 $\alpha 4$ ( $\alpha 4 \beta 7$ を含む)介在細胞接着阻害剤である化合物を含有する新規な医薬組成

22

物を見出し、本発明を完成した。

【0012】すなわち、本発明は式(I)：

【化7】



10 式中、環Aは芳香族炭化水素環あるいは複素環、Qは結合手；カルボニル基；水酸基またはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基；低級アルケニレン基；または-O-(低級アルキレン)-基、nは0、1または2の整数、Wは酸素原子、硫黄原子、-CH=CH-基または-N=CH-基、Zは酸素原子または硫黄原子、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって下記の群から選ばれる基、

- a) 水素原子、
- b) ハロゲン原子、
- 20 c) 置換または非置換低級アルキル基、
- d) 置換または非置換低級アルコキシ基、
- e) ニトロ基、
- f) 置換または非置換アミノ基、
- g) カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステル、
- h) シアノ基、
- i) 低級アルキルチオ基、
- j) 低級アルカンスルホニル基、
- k) 置換または非置換スルファモイル基、
- 30 l) 置換または非置換アリール基、
- m) 置換または非置換複素環基、および
- n) 水酸基、または、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のうち2つはその末端で互いに結合して低級アルキレンジオキシ基を形成してもよく、R<sup>4</sup>はテトラゾリル基、カルボキシル基またはそのアミドまたはエステル、R<sup>5</sup>は下記の群から選ばれる基、

- a) 水素原子、
- b) ニトロ基、
- c) 置換または非置換アミノ基、
- 40 d) 水酸基、
- e) 低級アルカノイル基、
- f) 置換または非置換低級アルキル基、
- g) 低級アルコキシ基、
- h) ハロゲン原子、および
- i) 2-オキソピロリジニル基、R<sup>6</sup>は下記の群から選ばれる基、

- a) 置換または非置換フェニル基、および
- b) 置換または非置換ヘテロアリール基、で示される化合物、またはその薬理学的に許容される塩を含有することを特徴とする医薬組成物に関する。
- 50

(13)

23

【0013】本発明の組成物は $\alpha 4$  ( $\alpha 4 \beta 7$  および  $\alpha 4 \beta 1$  を含む) 介在細胞接着による病態の治療および予防に有用である。

【0014】本発明の有効成分はその不斉炭素に基づく光学活性異性体として存在することがあり、本発明はこれらの異性体およびその混合物も包含する。

【0015】

【発明の実施の形態】本明細書を通じて用いられる下記の略語は、それぞれ下記の意味である。

略語：

BOP-Cl：ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド

BOP試薬：ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

DCC：1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド

EDC：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

THF：テトラヒドロフラン

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DEA：ジイソプロピルエチルアミン

DMAp：4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン

DBU：1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-エン

CDI：カルボニルジイミダゾール

HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

BOC：tert-ブトキシカルボニル

Tf<sub>2</sub>O：無水トリフルオロメタンスルホン酸

Tf：トリフルオロメタンスルホニル基

TFA：トリフルオロ酢酸

DME：1,2-ジメトキシエタン

MsCl：メタンスルホニルクロリド

DIAD：ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

Ac：アセチル基

Me：メチル基

Et：エチル基

Ph：フェニル基

Bn：ベンジル基

EtOAc：酢酸エチル(=AcOEt)

mCPBA：m-クロロ過安息香酸

TMS：トリメチルシリル基

h：時間

min：分

satd.：飽和

【0016】さらに、以下の種々の用語が下記のような特定意味および解釈で用いられている。アルキル、アルコキシ、アルキレンまたはアルカンに先だって用いられる「低級」とは、直鎖または分岐鎖の1~6個の炭素数を含むことを意味し、アルカノイル、アルケニル、またはアルケニレンに先だって用いられる「低級」とは、直

24

鎖または分岐鎖の2~7個の炭素数を含むことを意味する。シクロアルキル、またはシクロアルコキシに先だって用いられる「低級」とは、3~7個の炭素数を含むことを意味する。

【0017】「モルホリノ低級アルキル」、「ヒドロキシ低級アルコキシ」などの用語は、「低級」の前の官能基が「低級」に続く官能基の置換基であることを意味する。例えば、「ヒドロキシ低級アルコキシ」は少なくとも一つのヒドロキシ置換基を含有する低級アルコキシ基を意味するものである。

【0018】「ハロゲン原子で置換された低級アルキル基」、「低級アルコキシ基で置換されたフェニル基」等の用語は、少なくとも一つの置換基を含む官能基を意味する。例えば、「ハロゲン原子で置換された低級アルキル基」とは、少なくとも一つのハロゲン原子を含有する低級アルキル基を意味し、「低級アルコキシ基で置換されたフェニル基」とは、少なくとも一つの低級アルコキシ基を含有するフェニルを意味する。このタイプの語法は本分野の技術者により解釈されているとおりであり、このタイプの命名法に若干異なる命名法およびこのタイプの命名法の組合せもまた当分野の技術者の通常の解釈の範囲内で解釈されるものである。依って、このタイプの命名法は、現実により得られないような分子または置換基になるような組み合わせには適用されるものではない。

【0019】本発明の態様として、化合物の立体配置は限定されない。本発明の化合物は単一の配置またはいくつかの異なった配置の混合した化合物であってもよい。

【0020】上記式(I)中、「芳香族炭化水素環」とは、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、フルオレン環等の、単環、2環または3環式の芳香族炭化水素環である。

【0021】上記式(I)中、「複素環」とは、ヘテロ原子を含有する単環、2環または3環である。例えば、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、キノリン環、イソキノリン環、キナゾリン環、フタラジン環、イミダゾール環、イソキサゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、インドール環、ベンズアゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾフラン環、フラン環、チオフェン環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピロール環、インドリン環、インダゾール環、イソインドール環、プリン環、モルホリン環、キノキサリン環、ベンゾチオフェン環、ピロリジン環、ベンゾフラザン環、ベンゾチアジアゾール環、チアゾリジン環、イミダゾチアゾール環、ジベンゾフラン環、およびイソチアゾール環がある。

【0022】上記式(I)中、「アリール基」とは、単環、2環または3環式の芳香族基をいい、例えば、フェニル基、ナフチル基、アンソリル基およびフルオレニル

(14)

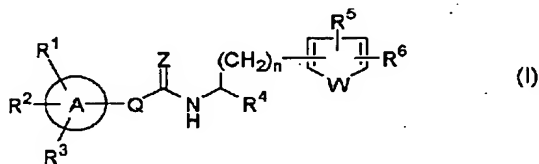
25

基がある。

【0023】上記式(I)中、「複素環基」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子のヘテロ原子を含有する、単環、2環または3環式基を意味し、例えば、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、インドリル基、ベンズアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、インドリニル基、インダゾリル基、イソインドリル基、プリニル基、モルホリニル基、キノキサリニル基、ベンゾチエニル基、ピロリジニル基、ベンゾフラザニル基、ベンゾチアジアゾリル基、チアゾリジニル基、イミダゾチアゾリル基、ジベンゾフラニル基、イソチアゾリル基、ピロリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基およびテトラヒドロピラニル基である。上記式(I)中、「ヘテロアリール基」は窒素原子、酸素原子および硫黄原子のヘテロ原子を含有する、単環、2環または3環式の芳香族基を意味し、例えば、ピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロピラニル基以外の上記「複素環基」である。好ましい「ヘテロアリール基」は、ピリジル基、チエニル基、ベンゾフラニル基、ピリミジル基、およびイソキサゾリル基である。

【0024】本発明の化合物(I)中、新規化合物は下記のものである。

【化8】



式中、環Aは芳香族炭化水素環あるいは複素環、Qは結合手；カルボニル基；水酸基またはフェニル基で置換されていてもよい低級アルキレン基；低級アルケニレン基；または-O-(低級アルキレン)-基、nは0、1または2の整数、Wは酸素原子、硫黄原子、-CH=CH-基または-N=CH-基、Zは酸素原子または硫黄原子、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって下記の群から選ばれる基、

- a) 水素原子、
- b) ハロゲン原子、
- c) 置換または非置換低級アルキル基、
- d) 置換または非置換低級アルコキシ基、
- e) ニトロ基、
- f) 置換または非置換アミノ基、

26

g) カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステル、

h) シアノ基、

i) 低級アルキルチオ基、

j) 低級アルカンスルホニル基、

k) 置換または非置換スルファモイル基、

l) 置換または非置換アリール基、

m) 置換または非置換複素環基、および

n) 水酸基、または、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のうち2つはその末端で互いに結合して低級アルキレンジオキシ基を形成してもよく、R<sup>4</sup>はテトラゾリル基、カルボキシル基またはそのアミドまたはエステル、R<sup>5</sup>は下記の群から選ばれる基、

a) 水素原子、

b) ニトロ基、

c) 置換または非置換アミノ基、

d) 水酸基、

e) 低級アルカノイル基、

f) 置換または非置換低級アルキル基、

g) 低級アルコキシ基、

h) ハロゲン原子、および

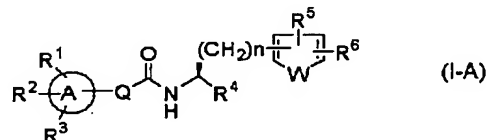
i) 2-オキソピロリジニル基、R<sup>6</sup>は下記の群から選ばれる基、

a) 置換または非置換フェニル基、および

b) 置換または非置換ヘテロアリール基、ただし、環Aがベンゼン環のときは、その3位および5位、または2位および4位はメチル基で置換されない、またはその薬理的に許容される塩。

【0025】本発明の有効成分の好ましい立体配置は式(I-A)で表される。

【化9】



(式中、記号は上記と同じである)

【0026】本発明の好ましい態様は、環Aがベンゼン環のときは、その2位または6位のひとは置換されている、式(I)の化合物である。

【0027】本発明の他の好ましい態様は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が下記の群から選ばれる基である式(I)の化合物である。

a) 水素原子、

b) ハロゲン原子、

c) 置換または非置換低級アルコキシ基、

d) ニトロ基、

e) 置換または非置換アミノ基、

f) カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステル、

(15)

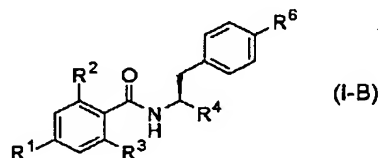
27

- g)シアノ基、
- h)低級アルキルチオ基、
- i)低級アルカンスルホニル基、
- j)置換または非置換スルファモイル基、
- k)置換または非置換アリール基、
- l)置換または非置換複素環基、および
- m)水酸基または、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ の2つは互いにその末端で結合して低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。

【0028】本発明の有効成分のさらに好ましい態様は下記式(I-B)で表される化合物である。

【0029】

【化10】



(式中、記号は上記と同じである)

【0030】本発明の有効成分のさらに好ましい態様では、 $R^1$ が水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、ニトロ基、置換または非置換アミノ基、置換または非置換複素環基、 $R^2$ が水素原子、低級アルキル基またはハロゲン原子、 $R^3$ が水素原子、低級アルキル基またはハロゲン原子、および $R^6$ がその2位、4位、および/または6位が下記の群から選ばれる基で置換されていてもよいフェニル基、

- 1)ハロゲン原子、
- 2)置換または非置換低級アルコキシ基、
- 3)置換または非置換低級アルキル基、
- 4)置換または非置換アミノ基、
- 5)置換または非置換カルバモイル基、および
- 6)置換または非置換スルファモイル基、である。

【0031】本発明のさらに好ましい態様では、 $R^6$ が下記の群から選ばれる1~3個の基で置換されていてもよいフェニル基である。

- 1)低級アルコキシ基、および
- 2)置換または非置換アミノ基、置換または非置換ピペリジニル基、置換または非置換モルホリノ基、置換または非置換ピラジニル基、置換または非置換ピロリジニル基および置換または非置換イミダゾリジニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基。

【0032】本発明の他の態様では、環Aがベンゼン環、ピリジン環、ピラジン環、フラン環、イソキサゾール環、ベンゾフラン環、チオフェン環、ピロール環、またはインドール環； $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ が下記の群から選ばれる基；

- a)水素原子、
- b)ハロゲン原子、

28

c)ハロゲン原子またはハロゲノベンゾイルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、

d)ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基、

e)ニトロ基、

f) 1)低級アルキル基、2)低級アルカノイル基、3)ハロゲノベンゾイル基、4)低級アルコキシカルボニル基、5)ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基、6)低級アルキル基、トリハロゲノ

低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼンスルホニル基、7)チ

オフェンスルホニル基、8)低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、9)低級アルキル基、フェニル基またはフェニル

低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、10)チアゾリニル基、および11)低級アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基から選ば

れる1~2個の基で置換されていてもよいアミノ基、

g)カルボキシ基、

h)低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、

i)低級アルコキシカルボニル基、

j)シアノ基、

k)低級アルキルチオ基、

l)低級アルカンスルホニル基、

m)スルファモイル基、

n)フェニル基、

o)オキソ基で置換されていてもよいピロリジニル基、

p) 1)ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、2)ハロゲン原子、3)ホルミル基、および

4)水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいピロリル基、

q)チエニル基、

r)低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、

s)チアゾリル基、

t)ピラゾリル基、

u)ピラジニル基、

v)ピリジニル基、および

w)水酸基、 $R^4$ が下記の群から選ばれる基；

a)カルボキシ基、

b) 1)ピリジニル基、または2)低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、

c)低級シクロアルコキシカルボニル基、

d)水酸基または低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、および

e)テトラゾリル基、 $R^5$ が下記の群から選ばれる基；

a)水素原子、

b)ニトロ基、

(16)

29

c) 低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、または低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基、  
 d) 水酸基、  
 e) 低級アルカノイル基、  
 f) 1) 水酸基、または 2) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されたイミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、  
 g) 低級アルコキシ基、  
 h) ハロゲン原子、および  
 i) 2-オキソピロリジニル基、 $R^6$ が下記の群から選ばれる基；  
 a) 下記群から選ばれる 1～5 個の基で置換されていてもよいフェニル基、  
 1) ハロゲン原子、  
 2) ニトロ基、  
 3) ホルミル基、  
 4) 水酸基、  
 5) カルボキシル基、  
 6) i) カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステル、i i) 水酸基、i i i) シアノ基、i v) ハロゲン原子、v) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、v i) ピリジル基、v i i) 低級アルキル基で置換されていてもよいチアゾリル基、v i i i) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、i x) 低級アルキル基で置換されていてもよいピペリジニル基、x) 低級アルキル基で置換されていてもよいピロリジニル基、x i) ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、x i i) フリル基、x i i i) チエニル基、および x i v) 低級アルコキシ基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、  
 7) i) ハロゲン原子、i i) 水酸基、i i i) カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステル、i v) 低級アルコキシ基、v) 低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、フェニル基およびピリジル基から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよいアミノ基、v i) 低級アルキレンジオキシ基、オキソ基または水酸基で置換されていてもよいピペリジニル基、v i i) 低級アルキル基で置換されていてもよいモルホリノ基、v i i i) 酸化されていてもよいチオモルホリノ基、i x) 低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルカノイル基またはフェニル低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニル基、x) オキソ基で置換されていてもよいピロリジニル基、および x i) 低級アルキル基およびオキソ基から選ばれる 1～3 個の基で置換されていてもよいイミダゾリジニル基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、  
 8) カルボキシル基、またはそのアミドまたはエステルで置換されていてもよい低級アルケニル基、

30

9) i) フェニル基、i i) 低級アルコキシカルボニル基、i i i) 低級アルカンスルホニル基、i v) 低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、v) 低級アルカノイル基、v i) 低級アルキル基、v i i) 低級アルケニル基、および v i i i) 低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、  
 10) 低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、モルホリノ低級アルキル基、フェニル低級アルキル基または低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、  
 11) i) 低級アルキル基、i i) ベンゾイル基、i i i) 低級アルコキシカルボニル基および i v) 低級アルカノイル基から選ばれる基で置換されていてもよいスルファモイル基、  
 12) 低級アルケニルオキシ基、  
 13) 低級アルキレンジオキシ基、  
 14) 低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニルカルボニル基、  
 15) 低級アルカノイル基、  
 16) シアノ基、  
 17) 低級アルキルチオ基、  
 18) 低級アルカンスルホニル基、  
 19) 低級アルキルスルフィニル基、および  
 20) 式： $-(CH_2)_q-O-$ で示される基(式中 q は 2 または 3 の整数)、  
 b) 低級アルキル基で置換されていてもよいピリジル基、  
 c) 下記群から選ばれる基で置換されていてもよいチエニル基、  
 1) ハロゲン原子、  
 2) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、  
 3) シアノ基、  
 4) ホルミル基、  
 5) 低級アルコキシ基、および  
 6) 低級アルカノイル基、  
 d) ベンゾフラニル基、  
 e) 低級アルコキシ基で置換されていてもよいピリミジニル基、  
 f) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、および  
 g) 低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいピロリル基、である。  
 【0033】本発明の好ましい態様では、環 A がベンゼン環；Q が結合手；W が  $-CH=CH-$ ； $R^1$  が下記の群から選ばれる基；  
 a) 水素原子、  
 b) ハロゲン原子、  
 c) 低級アルキル基、

(17)

31

- d) 低級アルコキシ基、  
 e) ニトロ基、  
 f) 1) 低級アルキル基、2) 低級アルカノイル基、3) 低級アルコキシカルボニル基、4) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基、5) 低級アルキル基、トリハロゲン低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼンスルホニル基、6) チオフェンスルホニル基、7) 低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、8) 低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、および 9) 低級アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、  
 g) カルボキシル基、  
 h) 低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、  
 i) 低級アルカンスルホニル基、  
 j) スルファモイル基、  
 k) フェニル基、  
 l) オキシ基で置換されていてもよいピロリジニル基、  
 l) 低級アルキル基で置換されていてもよいピロリル基、  
 m) チエニル基、  
 n) 低級アルキル基で置換されていてもよいイソキサゾリル基、  
 o) チアゾリル基、  
 p) ピラゾリル基、  
 q) ピラジニル基、  
 r) ピリジニル基、および  
 s) 水酸基、 $R^2$ が水素原子またはハロゲン原子； $R^3$ が水素原子またはハロゲン原子； $R^4$ が a) カルボキシル基、b) 低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、または c) 低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基； $R^5$ が下記群から選ばれる基；  
 a) 水素原子、  
 b) 低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基または低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基、  
 c) 低級アルカノイル基、  
 d) 1) 水酸基、または 2) 水酸基または低級アルコキシ基で置換されたイミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基、  
 e) 低級アルコキシ基、および  
 f) ハロゲン原子、  
 $R^6$ が下記群から選ばれる 1 ～ 5 個の基で置換されていてもよいフェニル基；  
 a) ハロゲン原子、  
 b) ホルミル基、  
 c) 水酸基、

32

- d) 1) カルボキシル基、2) 水酸基、3) シアノ基、4) ハロゲン原子、5) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、6) ピリジニル基、7) フェニル基、8) チエニル基、または 9) 低級アルコキシ基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、  
 e) 1) 低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基またはフェニル基で置換されていてもよいアミノ基、2) 低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよいピペリジニル基、3) 低級アルキル基で置換されていてもよいモルホリノ基、  
 4) 硫黄原子が酸化されていてもよいチオモルホリノ基、5) 低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルカノイル基またはフェニル低級アルキル基で置換されていてもよいピペラジニル基、6) オキシ基で置換されていてもよいピロリジニル基、または 7) 低級アルキル基およびオキシ基から選ばれる 1 ～ 3 個の基で置換されていてもよいイミダゾリジニル基で置換されていてもよい低級アルキル基、  
 f) 1) 低級アルコキシカルボニル基、2) 低級アルカンスルホニル基、3) 低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、  
 4) 低級アルカノイル基、5) 低級アルキル基、6) 低級アルケニル基、または 7) 低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基で置換されていてもよいアミノ基、  
 g) 1) 低級アルキル基、2) ヒドロキシ低級アルキル基、3) モルホリノ低級アルキル基、4) フェニル低級アルキル基、または 5) 低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいカルバモイル基、  
 h) 低級アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、  
 i) 低級アルケニルオキシ基、  
 j) 低級アルキレンジオキシ基、  
 k) シアノ基、  
 l) 低級アルキルチオ基、および  
 m) 低級アルカンスルホニル基、である。  
 【0034】本発明のさらに好ましい態様では、 $R^1$ が 1) 水素原子、2) ハロゲン原子、3) 低級アルカノイルアミノ基、4) 低級アルコキシカルボニルアミノ基、5) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニルアミノ基、6) 低級アルキル基、トリハロゲン低級アルキル基、ハロゲン原子または低級アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼンスルホニルアミノ基、7) チオフェンスルホニルアミノ基、8) 低級アルキル基または低級アルキルフェニル基で置換されていてもよいウレイド基、9) 低級アルキルチオウレイド基、または 10) 低級アルキルスルファモイルアミノ基； $R^2$ がハロゲン原子； $R^3$ が水素原子またはハロゲン原子； $R^6$ が 1) 低級アルコキシ基、2) 低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級

(18)

33

アルキルアミノ基、ピペリジニル基、低級アルキルピペリジニル基、モルホリノ基、低級アルキルモルホリノ基、チオモルホリノ基、ピペラジニル基、低級アルキルピペラジニル基、低級アルカノイルピペラジニル基、およびピロリジニル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい低級アルキル基、3)低級アルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および4)低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいフェニル基、である。

【0035】本発明のさらに好ましい態様では、 $R^1$ が水素原子、 $R^3$ がハロゲン原子、および $R^6$ が2-低級アルコキシフェニル基、2,6-ジ低級アルコキシフェニル基、2,6-ジ低級アルコキシ-4-[[N,N-ジ低級アルキルアミノ]低級アルキル]フェニル基、2,6-ジ低級アルコキシ-4-[(4-低級アルキル-1-ピペラジニル)低級アルキル]フェニル基、2,6-ジ低級アルコキシ-4-[1-ピペリジニル低級アルキル]フェニル基、2,6-ジ低級アルコキシ-4-[N,N-ジ(低級アルキル)カルバモイル]フェニル基または2,6-ジ低級アルコキシ-4-[(モルホリノ)低級アルキル]フェニル基である。

【0036】本発明のさらに好ましい態様では、低級アルコキシがメトキシである。

【0037】本発明の有効成分として好ましい化合物は、 $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ;  $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(1-ピペリジノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン$ ;  $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(4-メチルピペラジニル)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニン$ ;  $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニン$ ;  $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(N,N-ジメチルカルバモイル)フェニル]-L-フェニルアラニン$ ;  $N-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ;  $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-エトキシ-6-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ;  $N-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ;  $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,3-メチレンジオキシ-6-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ;  $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ;  $N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-$

34

$(2,4,6-トリメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ;  $N-[2,6-ジクロロ-4-[(トリフルオロメタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ ; または  $N-[2,6-ジクロロ-4-[(2-チエニルスルホニル)アミノ]ベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン$ 、またはエチルエステル等のその低級アルキルエステル、またはその製薬学的に許容される塩である。

10 【0038】本発明の有効成分はそのエステル体またはアミド体として用いることができる。エステル体としては、a) 1)ピリジニル基、2)低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、3)低級アルカノイルオキシ基、または4)アリール基で置換されていてもよい低級アルキルエステル; b)低級アルケニルエステル; c)低級アルキニルエステル; d)低級シクロアルキルエステル; およびe)アリールエステルが挙げられる。アミド体としては、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、水酸基または低級アルカンスルホニル基で置換されていてもよいアミド(−CONH<sub>2</sub>)が挙げられる。

20 【0039】また、式(I)のエステルには、例えば、対応するカルボン酸に体内で変換され得るエステルが含まれ、そのようなエステルとしては、例えば、メチルエステルなどの低級アルキルエステル、アセトキシメチルエステルなどの低級アルカノイルオキシ低級アルキルエステル等が挙げられる。式(I)のアミドには、例えば、N-非置換アミド、N-低級アルキルアミドなどのN-モノ置換アミド、N,N-(低級アルキル)(低級アルキル)アミドなどのN,N-ジ置換アミド等が含まれる。

30 【0040】本発明の有効成分は遊離の形または製薬学的に許容される塩の形のいずれの形でもよい。

【0041】式(I)の化合物の製薬学的に許容される塩とは、例えば、無機酸との塩(塩酸塩、硫酸塩)、有機酸との塩(p-トルエンスルホン酸塩、マレイン酸塩)、無機塩基との塩(ナトリウム塩またはカリウム塩等のアルカリ金属との塩)またはアミンとの塩(アンモニウム塩)が挙げられる。

40 【0042】更に製薬学的に許容される塩としては、例えば無機酸または有機酸との酸付加塩(例えば、硝酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩)、無機塩基、有機塩基、またはアミノ酸との塩(例えば、トリエチルアミン塩、リジンとの塩、アルカリ土類金属との塩)が挙げられる。また、製薬学的に許容される塩には、分子内塩、付加物、溶媒和物または水和物が含まれる。

【0043】有効成分は上記の化合物の治療上有効量および製薬学的に許容される担体からなる医薬組成物に製剤される。

50 【0044】本発明の組成物は、ヒト等の哺乳動物にお

(19)

35

ける $\alpha 4 \beta 1$ および $\alpha 4 \beta 7$ を含む $\alpha 4$ 接着仲介病態、特に $\alpha 4 \beta 7$ 接着仲介病態の治療または予防に使用できる。この方法は哺乳動物またはヒト患者に上記の化合物または組成物の治療上有効量を投与することを特徴とする。

【0045】本発明医薬組成物はリュウマチ関節炎、喘息、乾癬、湿疹、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎などの皮膚炎症疾患、糖尿病、多発性硬化症、全身性エリトマトーデス(SLE)、潰瘍性大腸炎やクローン病を含む炎症性腸疾患、移植片対宿主疾患および胃腸管または皮膚、尿道、気管、関節滑膜、およびその他の上皮組織における、白血球浸潤が関与する上記以外の疾患等、炎症性疾患の治療または予防に使用できる。本組成物は好ましくは、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患の治療または予防に使用できる。

【0046】本発明はまた $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンを含むMA d CAM-1のリガンドを持つ細胞と、MA d CAM-1またはその一部(細胞外ドメイン)との相互反応を、細胞と本発明有効成分とを接触させることにより阻害する方法に関する。一態様として、本発明は、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンを持つ第一の細胞と、MA d CAM(例えばMA d CAMを持つ第二の細胞)との、MA d CAM-1仲介相互反応を、本発明の有効成分を第一の細胞と接触させることにより阻害する方法に関する。他の態様では、本発明は、MA d CAM-1分子を発現する組織(例えば内皮細胞)への白血球レクルートメントを伴う疾病に苦しむ個人の治療用組成物に関する。

【0047】本発明の他の態様は、MA d CAM-1分子を発現する組織における白血球浸潤を伴う疾病に苦しむ個人の治療用組成物に関する。

【0048】本発明によれば、MA d CAM-1のリガンドを持つ細胞を構造式(I)で示される有効成分(1種または2種以上)の有効量と接触させる。有効成分はMA d CAM-1と $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンを含むリガンドとの結合を阻害(減少または阻止)し、および/またはリガンドが仲介する細胞応答の誘発を阻害する化合物である。治療上有効量とは阻害量(例えばMA d CAM-1リガンドを持つ細胞とMA d CAM-1との接着を阻害するための充分量)をいう。MA d CAM-1リガンドは、ヒト $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン等の $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンや、マウスなどの他の種からのその相同体(マウスの $\alpha 4 \beta p$ またはLPAM-1と称される)を含む。

【0049】例えば、自然にMA d CAM-1のリガンドを発現する、白血球(例えば、Bリンパ球、Tリンパ球)等の細胞、あるいはMA d CAM-1のリガンドを発現する他の細胞(組換え細胞)の、MA d CAM-1への接着は、本発明の組成物により、インビトロおよび/またはインビボで阻害され得る。

【0050】他の局面として、本発明は、MA d CAM-1分子を発現する組織における白血球(例えば、リン

36

パ球、単球)浸潤(白血球の組織内へのレクルートメントおよび/または蓄積を含む)を伴う疾病に苦しむ、ヒトや他の霊長類などの哺乳動物の個々の治療用組成物に関する。本組成物は構造式(I)の有効成分(1種または2種以上)を治療上有効量を含有することを特徴とする。例えば、胃集合内皮細胞を含む胃腸管、他の粘膜組織、あるいは小腸大腸の固有層の細静脈、乳腺(泌乳乳腺)等のMA d CAM-1分子を発現する組織(例えば、胃集合組織)における白血球浸潤を伴う疾病を含む、炎症性10 疾病が本組成物により治療できる。同様に、白血球のMA d CAM-1分子を発現する細胞(例えば、内皮細胞)への結合の結果としての、組織における白血球浸潤を伴う疾病に罹患した個体が本発明組成物により治療できる。

【0051】このように治療できる疾病としては、潰瘍性大腸炎、クローン病などの炎症性腸疾患(IBD)、直腸結腸切除後およびIBD後の回腸肛門吻合後の囊炎(pouchitis)、および白血球浸潤を伴う他の胃腸疾患、例えば、セリアック病、非熱帯スプルー、血清反応陰性関節炎を伴う腸疾患、および移植片対宿主疾患などがある。

【0052】膵臓炎およびインスリン依存性糖尿病は本発明組成物を用いて治療できる他の疾病である。MA d CAM-1は、BALB/cマウスおよびSJLマウスと同様、NOD(非肥満糖尿病)マウスの外分泌膵臓におけるいくつかの血管に発現されることが報告されている。MA d CAM-1の発現はNODマウスの膵臓の炎症膵島内の内皮上に誘導され、NOD膵島内皮に発現されたMA d CAM-1は、膵島炎の初期段階での優れた30 指標である(ハニネンA. ら、J. Clin. Invest., 92: 2509 - 2515(1993))。さらに、膵島内に $\alpha 4 \beta 7$ を発現しているリンパ球の蓄積が観察され、MA d CAM-1はリンパ腫細胞の炎症膵島の血管への $\alpha 4 \beta 7$ を介した結合に関与している(ハニネンA. ら、J. Clin. Invest., 92: 2509 - 2515(1993))。

【0053】本医薬組成物により治療できる粘膜組織を伴う炎症疾患の例として、乳腺炎(乳腺)、胆嚢炎、胆管炎、または胆管周囲炎(胆道および肝臓周囲組織)、慢性気管支炎、慢性静脈洞炎、喘息、および移植片対宿主疾患(例えば、胃腸管における)が挙げられる。また、過敏性肺炎、膠原病(SLE、リュウマチ関節炎における)、サルコイドーシス、および他の特発性病態等の間質性繊維症を起こす肺の慢性炎症性疾患も治療可能である。

【0054】 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン(VLA-4)を認識する血管細胞接着分子-1(VCAM-1)はインビボの白血球レクルートメントにおいて役割を果たすことが報告されている(シルバーら、J. Clin. Invest., 93: 1554-1563(1994))。しかしながら、この治療標的は複数の器官の炎症過程に関与するようである。VCAM-1とは異なり、MA d CAM-1は優先的に胃腸管と粘膜組40 50

(20)

37

織に発現し、白血球上の $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンと結合し、これらの細胞が粘膜サイト、例えば胃腸壁の集合リンパ小節にホーミングするのに関与している(ハマンら、J. Immunol., 152: 3282-3293 (1994))。MA d CAM-1の $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンとの結合の阻害剤は、例えば、接着が他の受容体に仲介されている他の組織タイプに対しては影響が少ないので、副作用が少ない可能性を持っている。

【0055】ここに挙げられた望ましくない症状は本医薬組成物を投与することにより緩和される。該症状は不適当な細胞接着および/または細胞活性化により、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンにより仲介される前炎症媒体を放出することにより派生する。そのような不適当な細胞接着または信号伝達は典型的には、内皮細胞表面上のVCAMおよび/またはMA d CAMの発現が増加する結果発生すると予想される。VCAM、MA d CAMおよび/またはCS-1の発現増加は正常な炎症応答または異常な炎症状態によるものであろう。

【0056】治療の為に使用に適切な化合物は、適当な動物モデルを用いて、インビボで評価できる。適当な炎症動物モデルは開示されている。例えば、NODマウスはインスリン依存性糖尿病の動物モデルである。CD45RB<sup>hi</sup>SCIDモデルは、クローン病および潰瘍性大腸炎両者と類似性のあるマウスのモデルである(ボウリー、F.ら、Immunity, 1: 553-562 (1994))。捕らえられたコットントップタマリン、アメリカ大陸の非ヒト霊長類種は、自然発生的に、しばしば慢性的に大腸炎を起こし、それは臨床的にまた組織学にヒトにおける潰瘍性大腸炎に相似している(マダラ、J. L.ら、Gastroenterology, 88: 13-19 (1985))。タマリンモデルおよびBALB/cマウス(DSS(デキストラン硫酸ナトリウム)誘発炎症モデル)を用いた他の胃腸炎症の動物モデル、ヒト炎症腸疾患の病変と相似の胃腸病変を起こすIL-10ノックアウトマウスが開示されている(ストローバー、W.およびアーンハルト、R. O., Cell, 75: 203-205 (1993))。

【0057】本発明によれば、有効成分は単体または他の薬理的に活性な薬剤(スルファサラジン、抗炎症化合物、ステロイド剤、または他の非ステロイド性抗炎症化合物)と共に個体(人間等)に投与できる。化合物は他の薬剤の投与の前、同時に、または投与後に、ヒト $\alpha 4 \beta 7$ 等のMA d CAM-1のリガンドとのMA d CAM-1仲介結合を減少または阻止するための充分量を投与する。

【0058】有効成分の有効量は適当な経路で、単回投与または多回投与で投与できる。有効量は所望の治療効果および/または予防効果を達成するために充分な治療上有効量をいい、たとえばMA d CAM-1のリガンドとのMA d CAM-1仲介結合を減少または阻止するための充分量で、それにより白血球接着および浸潤、それに伴

38

う細胞性応答を阻害する量である。本発明の有効成分の治療、診断または予防における適量は、本分野で既知の方法により決定でき、例えば、個人の年齢、感受性、耐性および全体的な状態により決定される。

【0059】本発明の有効成分またはその薬理的に許容できる塩は、経口的または非経口的に投与でき、適当な医薬組成物として、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、粉剤、注射剤、および吸入剤に常法により使用できる。

【0060】本発明の有効成分またはその製薬学的に許容できる塩の投与量は投与経路、患者の年齢、体重、病状により変わるが、しかし、一般的には、一日あたりの投与量は好ましくは約0.1から100mg/kg、特に好ましくは1から100mg/kgの範囲である。

【0061】前記のとおり、式(I)の有効成分は医薬組成物に製剤化できる。与えられた疾病の治療に式(I)の化合物が必要な場合を決定する際には、その対象となる疾病そのもの、その重篤度、および治療対象の年齢、性別、体重、および症状も考慮して決定されるべきものである。

【0062】医薬的使用に際して、治療効果を達成するために要する式(I)の化合物の投与量は、勿論、個々の化合物、投与経路、治療される患者、および治療される個々の病態または疾病により変動するであろう。上記のいずれかの疾病に罹患している、または罹患しているであろうと思われる哺乳動物のための、式(I)の化合物またはその製薬学的に許容される塩の1日当りの投与量は、式(I)の化合物に換算して、該哺乳動物の全身の体重1kg当たり、0.1mg~100mgの間であり、全身投与の場合、哺乳動物体重の0.5~100mg/kgであり、最も好ましくは0.5~50mg/kgの間であり、1日あたり2~3回に分けて投与される。局所投与の場合は、例えば皮膚や眼への投与の場合は、適当な投与量は1kgあたり0.1 $\mu$ g~100 $\mu$ g、典型的には約0.1 $\mu$ g/kgである。

【0063】経口投与の場合は、式(I)の化合物またはその薬理的に許容される塩の投与量は、好ましくは1kg当たり1mg~50mgの間であり、最も好ましくは、哺乳動物体重1kg当たり5mg~25mg、例えば、1~10mgである。最も好ましくは、本発明範囲内の経口投与用医薬組成物の単位投与量は式(I)の化合物を約1.0g以下を含有する。

【0064】本発明の医薬組成物はここで記載の病態に罹患した患者に、該病態の好ましくない症状を完全にまたは部分的に緩和するために効果がある量を投与することができる。症状は不適当な細胞接着や細胞活性化により、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンにより仲介される前炎症媒体を放出することにより、発症すると思われる。そのような不適当な細胞接着またはシグナル伝達は、典型的には内皮細胞表面上のVCAM-1および/またはMA d C

(21)

39

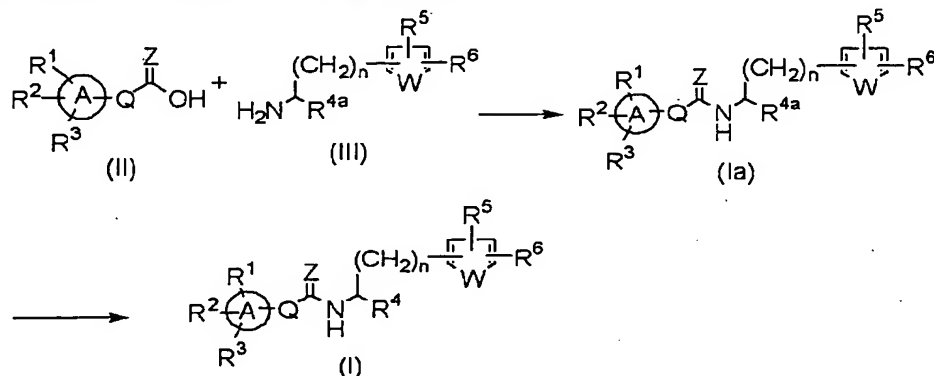
AMの発現増加の結果によるものと予想される。VCAM-1、MAdCAMおよび/またはCS-1の発現増加は正常な炎症応答または異常な炎症状態によるものであろう。いずれの場合にも、本発明の化合物の有効量は、内皮細胞によるVCAM-1および/またはMAdCAMの発現増加による細胞接着増加を減少させる。病態において観察される接着の50%削減は接着の効果的減少と考えられる。さらに好ましくは、*ex vivo*における接着が90%減少される。最も好ましくは、VCAM-1、MAdCAMおよび/またはCS-1相互反応に仲介される接着は有効投与量により完全に阻止される。臨床的には、いくつかのケースでは、化合物の効果は組織または病変サイトへの白血細胞浸潤の減少として観察される。ついで、治療効果を得るためには、本発明の組成物は望ましくない症状を緩和するために不適当な細胞接着または不適当な細胞活性化を減少または除去する為に効果的な量を投与する。

【0065】有効成分を単体で投与することが可能ではあるが、式(I)の化合物および薬理学的に許容される担体を包含する医薬組成物として用いることが好ましい。そのような製剤は本発明のさらなる特色である。

【0066】ヒトおよび獣医学的医薬用途用の本発明の製剤は、式(I)の化合物、および薬理学的に許容される担体および時には、対象とした疾病または病態の治療に有効であると一般的に知られている他の治療有効成分から成る。担体は製剤の他の成分と反応せず、受容者にとって有害ではないものでなければならない。

【0067】製剤としては、経口、肺、眼、直腸、非経口(皮下、筋肉内、および静脈内を含む)、関節内、局所、経鼻吸入剤(エアゾールと共に)、またはバツカル投与に適した製剤が挙げられる。そのような製剤には本分野で既知の持続製剤が含まれる。経口および非経口投与は好ましい投与体系である。

【0068】製剤は単位投与形が適当であり、製薬分野\*



(式中、R<sup>4a</sup>はエステル基、および他の記号は前記と同じである)

【0073】式(I)の化合物またはその製薬学的に許容される塩は以下の如く調製される。

(1)式(I I)の化合物、その塩、またはその反応誘導体

40

\*でよく知られたいずれの方法によっても調製できる。全ての方法は有効成分を、1つまたはそれ以上補足成分である担体と混合する工程を含む。一般的に、製剤は有効成分を液体担体または細密に粉碎された固体担体、または両者と均一かつ完全に混合し、ついで、要すれば、生成物を所望の形に成形することにより、調製される。

【0069】経口投与に適した本発明の製剤は、カプセル剤、カシエ剤、錠剤、ロゼンジ剤等のそれぞれ分離した単位形で、各単位形は予め決定された量の有効成分を、粉末、顆粒、または水性液体溶液または懸濁液の形で含有する。他の用途の製剤は非水性液体を含み、水中油乳剤や、油中水乳剤、エアゾール剤、クリーム剤または軟膏または経皮的に有効成分を投与するための経皮パッチ剤への含浸剤の形で、要する患者に投与される。本発明組成物の有効成分はそれを必要とする患者にボーラス剤、舐剤、またはペースト剤の形で投与できる。

【0070】経口投与に適した医薬担体としては、例えば、結合剤(シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等)、賦形剤(乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等)、崩壊剤(バレイショデンプン等)および湿潤剤(ラウリル硫酸ナトリウム等)等を挙げることができる。一方、非経口投与する場合には、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて注射剤や点滴剤として、あるいは坐剤等とすることができる。

【0071】フィラデルフィア製薬化学大学による“レミントン：薬学の化学と実践”、19改訂版、c. 1995が、医薬組成物の解説書として参照される。本発明によれば、化合物(I)は下記の方法により調製できる。

#### 【0072】製法A

【化11】

を式(I I I)の化合物またはその塩と縮合し、(2)要すれば、式(I a)の化合物のエステル基をカルボキシル基に変換し、(3)さらに要すれば、得られた化合物のカルボキシル基をエステル基、アミド基、テトラゾリル基またはその製薬学的に許容される塩に変換する。化合物

(22)

41

(I I)および/または(I I I)の塩は、例えばトリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、硫酸塩等の無機酸との塩、ナトリウム塩やカリウム塩等のアルカリ金属塩、バリウム塩やカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩等の無機塩基との塩が挙げられる。

【0074】(1)縮合反応は通常のアミド結合合成のための一般的な方法により行うことができる。化合物(I I)またはその塩と化合物(I I I)またはその塩との縮合反応は塩基(例えば、DIEA、DMAP、DBU、Et<sub>3</sub>Nなどの有機塩基、水素化アルカリ金属、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩)の存在下または非存在下で、無溶媒下または適当な溶媒(例えば、塩化メチレン、THF、DMFまたはその混合溶媒)中で、縮合剤(例えば、BOP-Cl、BOP試薬、DCC、EDCまたはCDI)の存在下で行われる。

【0075】反応は0℃から室温下(好ましくは室温下)で行われる。

【0076】化合物(I I I)またはその塩と化合物(I I)の反応性誘導体(例えば、酸ハライド、反応性エステル、他のカルボン酸との混合酸無水物)との縮合反応は塩基(例えば、DIEA、DMAP、DBU、Et<sub>3</sub>Nなどの有機塩基、水素化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属)の存在下または非存在下で、無溶媒下または適当な溶媒(例えば、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、

42

\* ジエチルエーテル、THF、DMF、トルエン、またはその混合溶媒)中で行われる。

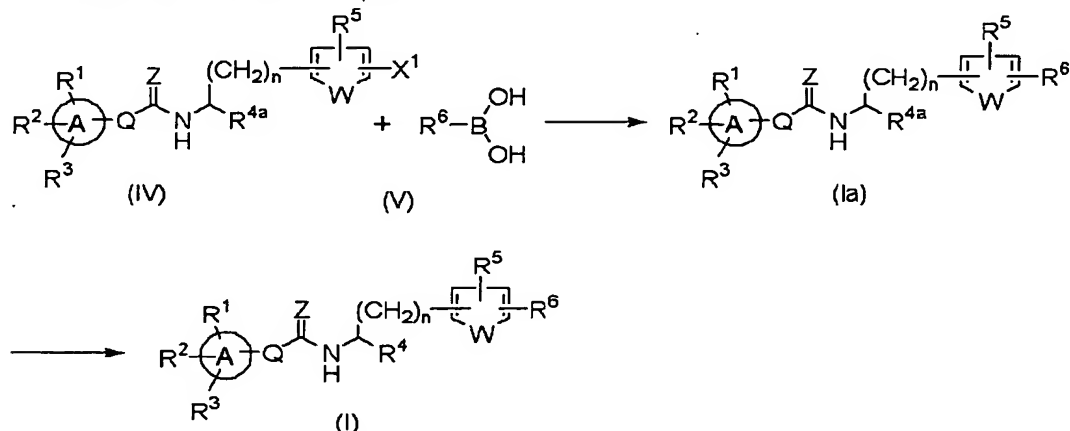
【0077】反応は-30℃から100℃の間で行われる。

【0078】(2)エステル基からカルボキシル基への変換は常法で行われ、変換されるエステル基の種類により選択される。例えば、LiOH、NaOHなどの塩基、またはHClなどの酸を用いた加水分解、TFA等酸処理、パラジウム炭素などの触媒を用いた接触還元が挙げられる。エステル基は通常のエステルから選ばれ、例えば、低級アルキルエステル、低級アルケニルエステル、低級アルキニルエステル、アリール低級アルキルエステル(例えば、ベンジルエステル)、アリールエステル(例えば、フェニルエステル)等が挙げられる。

【0079】(3)カルボキシル基からエステル基、アミド基またはテトラゾリル基への変換、または化合物をその薬理学的に許容される塩への変換は常法により行われる。特に、カルボキシル基からエステル基またはアミド基への変換は製法A-(1)の方法と同様に行われる。カルボキシル基からテトラゾリル基への変換は後記の工程Nで述べる。

#### 【0080】製法B:

【化12】



(式中、X<sup>1</sup>は脱離基、および他の記号は前記と同じである)

【0081】式(I)の化合物は以下の如く合成される。  
(1)式(I V)の化合物を式(V)の化合物と反応させ;  
(2)要すれば、式(I a)の化合物のエステル基をカルボキシル基に変換し;  
(3)さらに要すれば、得られた化合物のカルボキシル基をエステル基、アミド基、テトラゾリル基またはその製薬学的に許容される塩に変換する。X<sup>1</sup>の脱離基としてはハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基が挙げられる。

【0082】(1)カップリング反応は通常のアリールカップリング方法により行われる。例えば、スズキカップ

リング方法(スズキカップリング方法の参考:(a)スズキら、Synth. Commun., 1981, 11, 513、(b)スズキ、Pure and Appl. Chem., 1985, 57, 1749-1758、(c)スズキら、Chem. Rev., 1995, 95, 2457-2483、(d)シエーラ、J. Org. Chem., 1992, 57, 379-381、(e)マーチンら、Acta Chemica Scandinavica, 1993, 47, 221-230)。

【0083】カップリング反応は、例えば室温から100℃の間で、好ましくは、80℃から100℃の間で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよび塩基(例えば炭酸カリウム等の無機塩基)の存在下、有機溶媒中で行われる。有機溶媒はカップリング反応を阻害しないものであればよく、例えば、トルエン、DME、

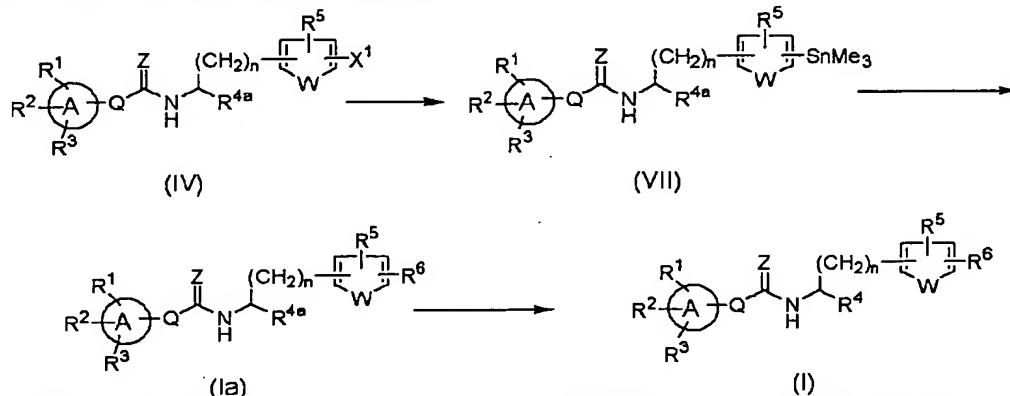
(23)

43

DMF、水またはその混合溶媒が挙げられる。

【0084】(2)エステル基からカルボキシル基への変換は製法A-(2)と同様に行われる。

(3)カルボキシル基からエステル基、アミド基またはテトラゾリル基への変換、または化合物をその薬理的に\*

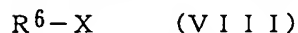


(式中、記号は前記と同じである)

【0086】式(I)の化合物はまた以下の如く合成される。

(1)化合物(I V)を対応する有機スズ化合物(例えば式(V I I)の化合物)に変換し；

(2)化合物(V I I)を式(V I I I)：



(式中、Xは脱離基、およびR<sup>6</sup>は前記と同じである)の化合物と反応させ；

(3)要すれば、式(I a)の化合物のエステル基をカルボキシル基に変換し；および

(4)さらに要すれば、得られた化合物のカルボキシル基をエステル基、アミド基、テトラゾリル基またはその製薬学的に許容される塩に変換する。脱離基Xとしてはハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基が挙げられる。

【0087】(1)化合物(I V)から有機スズ化合物(V I I)への変換は、例えば、化合物(I V)をヘキサアルキルニスズ(例えばヘキサメチルニスズ)と、室温から150℃(好ましくは80℃から110℃)の間で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムおよび付加剤(例えばLiCl)の存在下、有機溶媒(例えば、ジオキサン、トルエン、DME、DMF、水またはその混合溶媒)中で行うことができる。

【0088】(2)カップリング反応は通常のアリールカップリング方法、例えばスティルカップリング方法(スティルカップリング方法の参照：スティルら、Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 25, 508 (1986))により行われる。カップリング反応は、例えば室温から150℃の間(好ましくは、80℃から120℃の間)で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムの存在下、有機溶媒(例えば、トルエン、DME、DMF、水またはその混合溶媒)中で行われる。

【0089】(3)エステル基からカルボキシル基への変

44

\* 許容される塩への変換は製法A-(3)と同様に行われる。

【0085】製法C：

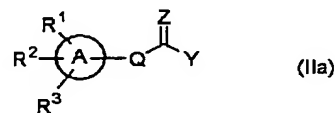
【化13】

換は製法A-(2)と同様に行われる。

【0090】(4)カルボキシル基からエステル基、またはアミドまたはテトラゾリル基への変換、または化合物をその薬理的に許容される塩への変換は製法A-(3)と同様に行われる。

【0091】化合物(I V)は化合物(I I a)：

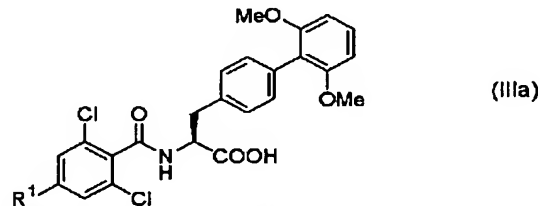
【化14】



(式中、Yはハロゲン原子、および他の記号は前記と同じである)と化合物(I I I a)：

【0092】

【化15】

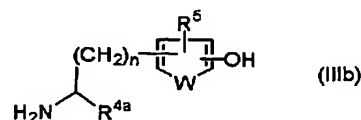


(式中記号は他の記号は前記と同じである)またはその塩を通常のパепチド合成方法により、上記の化合物(I I I)またはその塩と化合物(I I)の反応性誘導体(例えば酸ハライド)との縮合反応と同様にして合成することができる。

【0093】化合物(I V)はまた下記の如く合成できる。

(1)化合物(I I a)を式(I I I b)：

【化16】



50

(24)

45

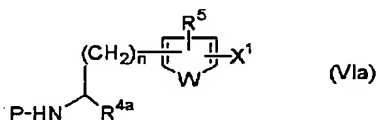
(式中、記号は前記と同じである)の化合物、またはその塩と上記と同様に縮合させ;

(2)得られた化合物のヒドロキシ基を常法により脱離基に変換させる。例えば、ヒドロキシ基からトリフルオロメタンスルホニルオキシ基への変換は、0℃で無水トリフルオロメタンスルホン酸を用いて、塩基(例えばピリジン、NEt<sub>3</sub>、DIEA)の存在下、有機溶媒(例えば、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、THFまたはその混合溶媒)中で行うことが出来る。

【0094】化合物(I I)は下記の如く合成できる。

(1)式(V I a):

【化17】



(式中、Pはアミノ基の保護基、および他の記号は前記と同じ)の化合物と化合物(V)を、スズキカップリング方法として知られている通常のアリールカップリング方法により縮合させ;

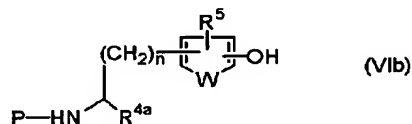
(2)得られた化合物のアミノ基の保護基を除く。

【0095】アミノ基の保護基は通常のアミノ基の保護基から選択され、例えば、置換または非置換アリール低級アルコキシカルボニル基(例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基)、低級アルコキシカルボニル基(例えば、t-ブトキシカルボニル基)等が挙げられる。

【0096】アミノ基の保護基の除去は常法により行われ、その方法は除かれる保護基の種類によって選択されるべきであり、例えば、触媒(例えば、パラジウム炭素)を用いた接触還元、酸(例えばTFA)処理が挙げられる。縮合反応は化合物(I V)と(V)のカップリング反応と同様に行われる。

【0097】X<sup>1</sup>がトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である化合物(V I a)は式(V I b):

【化18】



(式中、記号は前記と同じである)の化合物と無水トリフルオロメタンスルホン酸を化合物(I V)の合成と同様にして合成することができる。

【0098】化合物(V)は常法により合成できる(参照:(a)クイヴィラら、J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 2159; (b)ゲラルド、The Chemistry of Boron; Academic Press: New York, 1961; (c)ムタティース、The Chemistry of Boron and its Compounds; Wiley: New York, 1967; (d)アラマンサら、J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 11723-11736):

46

【0099】(1)置換または非置換アリールリチウムまたは置換または非置換ヘテロアリールリチウムをトリメチルボレートと、-100℃から室温の間で、有機溶媒(例えば、ジエチルエーテル、THFまたはその混合溶媒)中反応させ;

(2)得られた化合物を常法により加水分解する。加水分解は室温下有機溶媒(例えば、ジエチルエーテル、THFまたはその混合溶媒)中、温和酸(例えば、AcOHまたはクエン酸)の存在下行われる。本発明の目的化合物(I)は互いに変換できる。本発明の化合物(I)から他の本発明の化合物(I)への変換は、有機溶媒中、置換基の種類により下記の工程(工程A-W)の一つを選択することにより行われる。有機溶媒は該工程を阻害しないものを選択する。

【0100】工程A:カルボニル基の還元

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基がヒドロキシメチルなどのヒドロキシ低級アルキル基または低級アルキル-CH(OH)-基である化合物(I)は、対応するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基がカルボキシル基、ホルミル基、または低級アルキル-CO-である化合物(I)を還元することにより得られる。還元反応はボラン、水素化ホウ素アルカリ金属(例えば、水素化ホウ素ナトリウム)などの還元剤を用い、0℃~室温下、有機溶媒(メタノール、エタノール、THFまたはその混合溶媒)中、常法により行われる。

【0101】工程B:ホルミル基の酸化

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基がカルボキシル基である化合物(I)は、対応するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基がホルミル基である化合物(I)を酸化することにより得られる。酸化反応はKMnO<sub>4</sub>などの酸化剤を用い、0℃~50℃(好ましくは30℃~50℃)で、アセトンなどの有機溶媒、水またはその混合溶媒中、常法により行われる。

【0102】工程C:ニトロ基の還元

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基がアミノ基であるかまたはアミノ基を有する化合物(I)は、対応するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基がニトロ基であるかまたはニトロ基を有する化合物(I)を還元することにより得られる。還元反応は1)ラネーニッケルやパラジウム炭素などの還元剤を用い、水素雰囲気下、室温で、メタノールなどの有機溶媒、水、またはその混合溶媒中での接触還元、2)金属および無機酸(例えばFe/HCl、Sn/HCl等)を用いた化学還元、または3)Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>などの還元剤を用いた、メタノール、エタノール、水、またはその混合溶媒などの適当な溶媒中、または無溶媒で、0℃から80℃の温度での還元等、常法により行われる。

【0103】工程D:保護基の除法

(D-1)R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基がアミノ基であるかまたはアミノ基を有する化合物(I)は、

(25)

47

対応する $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がN-保護アミノ基であるかまたはN-保護アミノ基を有し、保護基がアミノ基の通常の前置基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基等)である化合物(I)のアミノ基を脱保護することにより得られる。脱保護反応は、除かれる保護基の種類により選択された常法により行われ、例えば、1)パラジウム炭素を水素雰囲気下で用いた接触還元、2)塩化水素またはTFAなどの酸処理、3)ピペリジンなどのアミン処理、4)ウィルキンソン触媒などの触媒処理によって、室温下、または加熱下、 $CH_2Cl_2$ 、THF、メタノール、エタノール、アセトニトリルなどの有機溶媒中、または無溶媒で行うことができる。

【0104】(D-2) $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がスルファモイル基である化合物(I)は、対応する $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がN-保護スルファモイル基であり、保護基がスルファモイル基の通常の前置基、例えば、tert-ブチル基等である化合物(I)を脱保護することにより得られる。脱保護反応は、除かれる保護基の種類により選択された常法により行われ、例えば、TFAなどの酸で、室温下、 $CH_2Cl_2$ などの有機溶媒中、または無溶媒で行うことができる。

【0105】(D-3) $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がカルボキシル基であるか、またはカルボキシル基を有する化合物(I)は、対応する $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基が保護されたカルボキシル基であるか、または保護されたカルボキシル基を有し、保護基がカルボキシル基の通常の前置基(例えば、低級アルキル基、アリール低級アルキル基等)である化合物(I)を脱保護することにより得られる。脱保護反応は、除かれる保護基の種類により選択された常法により行われ、例えば、NaOH、LiOH、KOHなどの塩基または塩酸などの酸を用いた加水分解、TFAなどの酸による処理、パラジウム炭素などの触媒を用いた接触還元で、室温下、メタノール、エタノール、THFなどの有機溶媒中、または無溶媒下で行うことができる。

【0106】(D-4) $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基が水酸基であるか、または水酸基を有する化合物(I)は、対応する $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基が保護された水酸基であるか、または保護された水酸基を有し、保護基が水酸基の通常の前置基(例えば、メチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基等)である化合物(I)を脱保護することにより得られる。脱保護反応は、除かれる保護基の種類により選択された常法により行われ、例えば、メトキシ基の脱メチル化は $BBr_3$ による処理、メトキシメチル基の除去は $-78^\circ C$ から室温下、 $CH_2Cl_2$ やメタノールなどの有機溶媒中、塩酸処理により行うことができる。

48

【0107】工程E：アミノ基のアシル化

(E-1) $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がN-アシルアミノ基、例えば、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、3-クロロスルホニルウレイド基などのクロロスルホニルカルバモイルアミノ基、3-低級アルキルウレイド基などの低級アルキルカルバモイルアミノ基、3-(置換または非置換アリール)ウレイド基などの置換または非置換アリールカルバモイルアミノ基、3-低級アルキルチオウレイド基、3-フェニル低級アルキルチオウレイド基などの置換または非置換低級アルキルチオカルバモイルアミノ基である化合物(I)は、対応する $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がアミノ基である化合物(I)をN-アシル化することにより得られる。N-アシル化反応は、1)低級アルカノイルハライド、無水低級アルカン酸、低級アルキルハロゲノホルメート、アリールカルボニルハライド、クロロスルホニルイソシアネート、低級アルキルイソシアネート、置換または非置換アリールイソシアネートまたは低級アルキルイソシアネートなどのアシル化剤、または2)低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルカルバモイルアミノ基、置換または非置換アリールカルバモイルアミノ基、置換または非置換低級アルキルチオカルバモイルアミノ基を合成する場合は、CDI、チオCDIなどの縮合剤、および必要なアミンまたはアルコールを用いて、 $0^\circ C \sim 100^\circ C$ (好ましくは室温から $90^\circ C$ )の間で、DIEA、ピリジン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、または非存在下、THF、アセトニトリル、 $CH_2Cl_2$ 、DMF、トルエン、またはその混合溶媒などの有機溶媒中、常法により行われる。

【0108】(E-2) $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がメタンスルホニルアミノ基などのN-低級アルキルスルホニルアミノ基、p-トルエンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基などのN-置換または非置換アリールスルホニルアミノ基、またはキノリノスルホニルアミノ基などのN-置換または非置換ヘテロアリールスルホニルアミノ基である化合物(I)は、対応する $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がアミノ基である化合物(I)をN-スルホニル化することにより得られる。N-スルホニル化反応は、低級アルキルスルホニルハライド、置換または非置換アリールスルホニルハライドまたは置換または非置換ヘテロアリールスルホニルハライドを、ピリジン、 $Et_3N$ 、DIEA、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、 $0^\circ C$ から室温の間で(好ましくは室温下)、 $CH_2Cl_2$ 、THF、DMF、アセトニトリル、トルエン、またはその混合溶媒などの有機溶媒中、常法により行われる。

【0109】(E-3) $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がウレイド基である化合物(I)は、対応するR

(26)

49

1、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基が3-クロロスルホニルウレイド基である化合物(I)を加水分解することにより得られる。加水分解は $LiOH$ 、 $NaOH$ 等の塩基または $HCl$ などの酸を用いて、室温下、THF、 $CH_3CN$ 、DMF、水またはその混合溶媒などの適当な溶媒中で行うことができる。

【0110】工程F：水酸基のアルキル化

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基が置換または非置換ヘテロシクロアルキル低級アルコキシ基(例えば、置換または非置換ピペリジル低級アルコキシ基、置換または非置換ピロリジニル低級アルコキシ基)、アリール低級アルコキシ基、ヘテロアリール低級アルコキシ基(例えば、ピリジル低級アルコキシ基、置換または非置換チアゾリル置換アルコキシ基、置換または非置換イソキサゾリル低級アルコキシ基、置換または非置換チエニル低級アルコキシ基)、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、または低級アルコキシ基などの置換または非置換低級アルコキシ基である化合物(I)は、対応する $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がヒドロキシ基である化合物(I)をアルキル化し、ついで要すれば、カルボキシル基または水酸基の保護基を常法により脱保護することにより得られる。アルキル化反応は、置換基を有しないハロゲン化低級アルカン(例えば、沃化メチル)、または置換または非置換アリール基(例えば、ベンジルブロミドなどの非置換アリール低級アルキルハライド)、置換または非置換ヘテロアリール基(例えば、ピリジルメチルブロミド、イソキサゾリルメチルブロミド、チアゾリルメチルブロミドなどの置換または非置換ヘテロアリール低級アルキルハライド)、ヘテロシクロアルキル基(例えば、N-低級アルキルピロリジニル低級アルキルブロミド、N-低級アルキルピペリジル低級アルキルブロミドなどの置換ヘテロシクロアルキル低級アルキルハライド)、低級アルコキシカルボニル基(例えば、プロモ酢酸メチルなどのハロゲノアルカン酸低級アルキルエステル)、またはシアノ基(例えば、プロモアセトニトリル)などの置換基を有したハロゲン化低級アルカンを用いて、 $Et_3N$ 、 $DI EA$ 、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、室温から50℃の間で、 $CH_2Cl_2$ 、THF、DMF、アセトニトリル、トルエンなどの有機溶媒中、常法により行われる。

【0111】アルキル化反応はミツノブ反応などの通常のアルキル化法を用いて行われる(ミツノブ反応の参照：(a)ミツノブ、*Synthesis*, 1-28, (1981)；(b)ヒュウ、*Organic Reactions*, 42, 335 (1992)；ミツハシら、*J. Am. Chem. Soc.*, 94, 26 (1972))。

【0112】工程G：水酸基のハロゲン化反応

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がハロゲン化低級アルキル基である化合物(I)は、対応する $R^1$ 、

50

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がヒドロキシ低級アルキル基である化合物(I)をハロゲン化することにより得られる。ハロゲン化反応は、例えば、 $CBR_4$ などのテトラハロメタンとトリフェニルホスフィンを組み合わせて用い、室温下 $CH_2Cl_2$ などの有機溶媒中で、常法により行うことができる。

【0113】工程H：ハロゲン化アルキル基のアルコキシアルキル基への変換

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基が低級アルコキシ低級アルキル基である化合物(I)は、対応する $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がハロゲン化低級アルキル基である化合物(I)を、ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属低級アルコキシドと、室温下、DMF、THF、アセトニトリルなどの有機溶媒中反応させることにより得られる。

【0114】工程I：カルボキシル基のカルバモイル基への変換

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がN-低級アルキルカルバモイル基、N,N-(低級アルキル)(低級アルキル)カルバモイル基、N-(ヒドロキシ低級アルキル)カルバモイル基、N-(モルホリノ低級アルキル)カルバモイル基、N-(アリール低級アルキル)カルバモイル基、N-低級アルカンスルホニルカルバモイル基、ヒドロキシカルバモイル基、カルバモイル基などの置換または非置換カルバモイル基である化合物(I)は、対応する $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がカルボキシル基である化合物(I)を、置換または非置換アミン(例えば低級アルキルアミン、N,N-(低級アルキル)(低級アルキル)アミン、(ヒドロキシ低級アルキル)アミン、(モルホリノ低級アルキル)アミン、(アリール低級アルキル)アミン、ヒドロキシアミン、アンモニア)又は低級アルカンスルホンアミドと縮合することにより得られる。縮合反応は上記の化合物(I)および(I)の縮合反応と同様に、通常のパепチド合成反応により行うことができる。

【0115】工程J：還元アルキル化

(J-1)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基またはアリールアミノ低級アルキル基である化合物(I)は、対応する $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がホルミル基である化合物(I)を、対応するアンモニア、低級アルキルアミンまたはアリールアミンを還元的アルキル化することにより得られる。還元的アルキル化反応は、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤と、塩酸などの酸を、室温下、メタノール、THF、ジオキサン、またはその混合溶媒などの有機溶媒中で用いて、常法により行うことができる。

【0116】(J-2)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基がN,N-ジメチルアミノ基である化合物(I)は、対応する $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、または $R^6$ の置換基

(27)

51

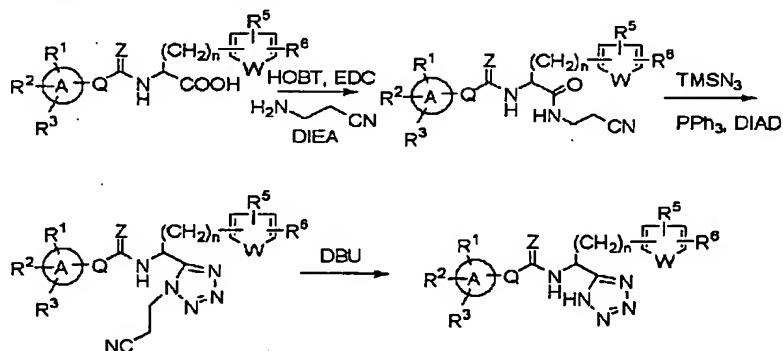
がアミノ基である化合物(I)を、還元的アルキル化することにより得られる。還元的アルキル化反応は、ホルムアルデヒド、水素化シアノホウ素ナトリウムなどの還元剤および塩酸などの酸を、室温下、メタノール、エタノール、THF、ジオキサンなどの有機溶媒中、または水、またはその混合溶媒中で用いて、常法により行うことができる。

【0117】工程K：ウィティッヒ反応

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基が低級アルコキシカルボニルエチル基である化合物(I)は、対応するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基がホルミル基である化合物(I)から、ウィティッヒ反応により得られる。ウィティッヒ反応は、例えば、トリフェニルホスホラニリデン酢酸低級アルキルエステルを用いて、50℃から100℃の温度下、トルエン、THFなどの有機溶媒中で、常法により行うことができる。

【0118】工程L：ハロゲン化アルキル基のアミノアルキル基への変換

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基が、置換または非置換アミノ基、置換または非置換ピペリジニル基、置換または非置換モルホリノ基、酸化されていてもよいチオモルホリノ基、置換または非置換ピペラジニル基、または置換または非置換ピロリジニル基で置換された低級アルキル基である化合物(I)は、対応するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基がハロゲン化低級アルキル基である化合物(I)を、室温下または冷却下、DMF、THF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>などの有機溶媒中、または無溶媒下、Et<sub>3</sub>N、DIEAなどの塩基の存在下または非存在下で、必要なアミンと反応させることにより行うこ\*



【0121】工程O：カルボキシル基からアルコキシカルボニル基への変換

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基が、置換または非置換低級アルコキシカルボニル基である化合物(I)は、対応するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基がカルボキシル基である化合物(I)を、ハロゲン低級アルコール、ピリジリル低級アルコール、低級アルキルアミノ低級アルコール、低級アルコキシ低級アルコールなどの置換または非置換低級アルコールと縮合することにより得られる。縮合反応は上記の製法A-(3)と

52

\*とができる。特に、R<sup>1</sup>およびR<sup>5</sup>が水素原子で、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がハロゲン原子、およびR<sup>6</sup>が低級アルコキシ基と、置換または非置換アミノ基、置換または非置換ピペリジニル基、置換または非置換モルホリノ基、置換または非置換ピペラジニル基および置換または非置換ピロリジニル基から選ばれる基で置換された低級アルキル基で置換されたフェニル基である化合物(I)は、対応するR<sup>1</sup>およびR<sup>5</sup>が水素原子で、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がハロゲン原子、およびR<sup>6</sup>が低級アルコキシ基、およびハロゲン低級アルキル基で置換されたフェニル基である化合物(I)を、置換または非置換アンモニア、置換または非置換ピペリジン、置換または非置換モルホリン、置換または非置換ピペラジン、および置換または非置換ピロリジンなどの必要なアミンと反応させることにより得られる。反応は上記のとおり行うことができる。

【0119】工程M：カルボニル基のチオカルボニル基への変換

Zが硫黄原子である化合物(I)はZが酸素原子である化合物(I)をローソン試薬と、トルエン、キシレンなどの適当な有機溶媒中、50℃から150℃の間で反応させることにより得られる。

【0120】工程N：カルボキシル基のテトラゾリル基への変換

R<sup>4</sup>がテトラゾリル基である化合物(I)は、R<sup>4</sup>がカルボキシル基である化合物(I)から、J. Med. Chem., 41, 1513-1518, 1998に記載の方法により得られる。この工程の概略は下記の反応式に示す。

【化19】

同様の通常のエステル合成の常法により行うことができる。

【0122】工程P：水酸基の還元

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基が低級アルキル基である化合物(I)は、対応するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基がヒドロキシー低級アルキル基である化合物(I)を還元することにより得られる。還元反応はシラン化合物(例えばEt<sub>3</sub>SiH)などの還元剤をBF<sub>3</sub>、TiCl<sub>4</sub>などのルイス酸の存在下、アセトニトリル、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、THFなどの適当な有機溶媒中、

(28)

53

0℃から-78℃の間の温度下用いることにより行われる。

【0123】工程Q：フェニル基のハロゲン化反応  
R<sup>6</sup>が置換または非置換ハロゲンフェニル基である化合物(I)は、対応するR<sup>6</sup>が置換または非置換フェニル基である化合物(I)を、Bu<sub>4</sub>NBr<sub>3</sub>、3,5-ジクロロ-1-フルオロピリジニウムトリフレートなどのハロゲン化剤と、アセトニトリル、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、THFなどの適当な溶媒中、室温下、または加熱下反応させることにより得られる。

【0124】工程R：フェニル基のニトロ化反応  
R<sup>6</sup>が置換または非置換ニトロフェニル基である化合物(I)は、対応するR<sup>6</sup>が置換または非置換フェニル基である化合物(I)を、THF、アセトニトリル、メタノール、エタノールなどの適当な溶媒中、室温から100℃の温度で、硝酸と反応させることにより行うことができる。

【0125】工程S：フェニル基のカルバモイルフェニル基への変換

R<sup>6</sup>が置換または非置換カルバモイルフェニル基である化合物(I)は、1)対応するR<sup>6</sup>が置換または非置換フェニル基である化合物(I)を、クロロスルホニルイソシアネートと反応させ、2)得られた化合物を加水分解することにより得られる。化合物(I)とイソシアネート化合物の反応は、アセトニトリル、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、THFなどの適当な溶媒中、0℃から室温の間で行うことができる。加水分解はアセトニトリル、水などの適当な溶媒中、室温から100℃の間で、塩酸、硝酸、硫酸などの酸と反応させて行うことができる。

【0126】工程T：アルカノイル基のイミノアルキル基への変換

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基がヒドロキシイミノ低級アルキル基または低級アルコキシイミノ低級アルキル基である化合物(I)は、対応するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、またはR<sup>6</sup>の置換基が低級アルカノイル基である化合物(I)を、ヒドロキシアミンまたは低級アルコキシアミンと、メタノール、エタノール、PrOH、BuOHなどの低級アルコールやアセトニトリルなどの適当な溶媒中、NaOAcなどの酢酸アルカリ金属などの塩基と、室温下または加熱下で反応させて得ることができる。

【0127】工程U：ハロゲン原子の複素環基への変換  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>が置換または非置換複素環基である化合物(I)は、対応するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>がハロゲン原子である化合物(I)を、置換または非置換ヘテロサイクリックボロン酸と、スズカップリング法などの通常のアリールカップリング方法を用いて反応させることにより得られる。カップリング反応は製法Aに記載の工程に従って行うことができる。

【0128】工程V：硫黄原子の酸化

54

R<sup>6</sup>の置換基が低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、チオモルホリノ低級アルキルス-オキシド基、またはチオモルホリノ低級アルキルス、S-ジオキシド基である化合物(I)は、対応するR<sup>6</sup>の置換基が低級アルキルチオ基またはチオモルホリノ低級アルキル基である化合物(I)を、mCPBA、過酸化水素、AcOOHなどの過酸などの酸化剤と、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>などの適当な溶媒中、室温下または冷却下で酸化することにより得られる。

10 【0129】工程W：ヒドロキシ低級アルキル基のイミド化

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>またはR<sup>6</sup>の置換基が、スクシンイミド基か低級アルキル基で置換されていてもよい2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル基で置換された低級アルキル基である化合物(I)は、対応するR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>またはR<sup>6</sup>の置換基がヒドロキシ低級アルキル基である化合物(I)をイミド化することにより得られる。イミド化反応は、その参照文献を工程Fで述べた、ミツノブ反応などの常法により行うことができる。反応は化合物(I)を20 ジ低級アルキルアゾジカルボキシレート(例えばジエチルアゾジカルボキシレート)、トリ低級アルキル-またはトリアリールホスフィン(例えばトリフェニルホスフィン)およびスクシンイミド、低級アルキル基で置換されていてもよいヒダントインなどの必要なイミドと、ジエチルエーテルおよびTHFなどの適当な有機溶媒中、-20℃から50℃の間で、反応させることにより行われる。

【0130】本発明の有効成分は下記の製造例で例示されるが、これらに限定されるものではない。

30 製造例

製造例1：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(1A)およびN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン(1B)

1)ピリジン(3.58mL)をN-(t-ブトキシカルボニル)-L-チロシンメチルエステル(4.36g)/無水塩化メチレン(100mL)溶液に窒素下で加えた。溶液を0℃まで冷却し、無水トリフルオロメタンスルホン酸(3mL)を攪拌しながら滴下した。添加を終えた後、氷浴を除き、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水、1N塩酸および水で順次洗浄した。生じた塩化メチレン溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液続いて水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、トルエン/酢酸エチル(9:1))で精製してN-(t-ブトキシカルボニル)-O-(トリフルオロメタンスルホニル)-L-チロシンメチルエステル(6.2g)を得た。E SMS: m/z 500 (MH<sup>+</sup>)。

50 2)2-メトキシベンゼンボロン酸(0.446g)および

(29)

55

無水炭酸カリウム(0.84 g)のトルエン/DMF(25 mL/2.5 mL)混合物に窒素下で、上記で得た生成物(1.0 g)のトルエン(5 mL)溶液を加えた。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.48 g)を加え、混合物を80℃で24時間加熱した。混合物を冷却、セライト濾過し、蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶かし、水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させ、粗物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1/3))精製を行なって、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.64 g)を得た。ESMS:  $m/z$  386 (MH<sup>+</sup>)。

3) 上記で得た生成物(2.97 g)の塩化メチレン(20 mL)溶液に、TFA(20 mL)を加え、混合物を1.5時間攪拌した。溶液を蒸発させた。残渣を塩化メチレン(20 mL)に溶解させ、溶液を蒸発させた。本工程をさらにもう1回繰り返し、最終的に残渣を高真空中で乾燥して4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・TFA塩(2.93 g)を得た。ESMS:  $m/z$  286 (MH<sup>+</sup>)。

4) 上記で得た生成物(2.3 g)のDIEA(2.24 g)を含有した塩化メチレン(30 mL)溶液に0℃で、塩化2,6-ジクロロベンゾイル(0.99 mL)溶液を攪拌しながら加えた。混合物を室温まで昇温させ、24時間攪拌した。混合物を水、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で順次洗浄した。生じた塩化メチレン溶液を硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させて、粗物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1/4))精製を行って、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(1.64 g)(1A)を得た。ESMS:  $m/z$  458 (MH<sup>+</sup>)。

5) 上記で得た生成物(0.1 g)をTHF/メタノール(5 mL/2 mL)混合液に溶解した。LiOH(モノ水和物、14 mg)の水(2 mL)溶液を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を水で処理した。生じた混合物を1N 塩酸でpH2に調節し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥、蒸発させてN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン(0.08 g)(1B)を得た。ESMS:  $m/z$  444 (MH<sup>+</sup>)。融点211℃。

【0131】製造例2: N-[(S)-2-フェニルプロピオニル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) 4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩(0.03 g)、(S)-2-フェニルプロピオン酸(0.014 g)、EDC(0.02 g)、HOBT(0.021 g)およびDIEA(0.034 mL)のDMF(5 mL)混合物を室温で18時間攪拌し

56

た。DMFを除去し、残渣を酢酸エチルおよび水で分配した。有機層を蒸発させ、10%クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で順次洗浄した。生じた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させ、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、塩化メチレン/酢酸エチル(9:1))精製を行って、N-[(S)-2-フェニルプロピオニル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.031 g)を得た。ESMS:  $m/z$  417 (MH<sup>+</sup>)。

2) 上記で得た生成物(0.031 g)をTHF/メタノール(3 mL/0.3 mL)混合液に溶解した。2N LiOH(0.07 mL)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を水で処理した。生じた混合物を1N 塩酸でpH2に調節し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥、蒸発させて標記化合物(0.02 g)を得た。ESMS:  $m/z$  403 (MH<sup>+</sup>)。

【0132】製造例3: N-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) 2,6-ジメトキシベンゼンボロン酸(0.5 g)をDME(10 mL)に溶解した。該溶液に炭酸カリウム(0.7 g)、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-O-(トリフルオロメタンスルホニル)-L-チロシンメチルエステル(0.4 g)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.6 g)および水(0.2 mL)を加えた。生じた混合物を80℃まで終夜加熱した。酢酸エチルおよび水を該混合物に連続して加えた。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:2))精製を行って、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(380 mg)を得た。

2) 上記で得た生成物にCF<sub>3</sub>COOH(5 mL)を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。過剰のCF<sub>3</sub>COOHを減圧下で除去した。残渣を塩化メチレンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させて、4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(260 mg)を得た。

3) 上記で得た生成物(140 mg)を乾燥塩化メチレン(10 mL)に溶解した。該混合物にEt<sub>3</sub>N(0.15 mL)および塩化2,6-ジフルオロベンゾイル(72 μL)を加え、混合物を室温で6時間攪拌した。塩化メチレンを加え、有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:2))精製を行って、N-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニ

(30)

57

ンメチルエステル(160mg)を得た。ESMS:  $m/z$  455 ( $MH^+$ )。

4) LiOH(モノ水和物、12mg)の水(0.4mL)溶液を、上記で得た生成物(90mg)のTHF(5mL)溶液に加えた。数滴のメタノールを加え、混合物を室温で終夜攪拌した。過剰の有機溶媒を減圧下で除去し、残渣に水を加え、生じた溶液を10%クエン酸で酸性化した。生じた固体を濾過して集め、水洗、乾燥して標記化合物(70mg)を得た。ESMS:  $m/z$  441 ( $MH^+$ )。

【0133】製造例4: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-チエニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(4A)および: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-チエニル)-L-フェニルアラニン(4B)

1) 2-チエニルボロン酸(1.135g)および無水炭酸カリウム(2.23g)のトルエン/DMF(7.5mL/7.5mL)混合物に窒素下で、N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-O-(トリフルオロメタンスルホン)-L-チロシンメチルエステル(3.42g)のトルエン(5mL)溶液を加えた。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.4g)を加え、混合物を80℃で24時間加熱した。製造例1に示すとおり通常ワークアップ後、粗物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:3))精製を行って、N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)-4-(2-チエニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(1.81g)を得た。ESMS:  $m/z$  362 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物(1.53g)の塩化メチレン(25mL)溶液にTFA(25mL)を加え、混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を蒸発させた。残渣を塩化メチレン(20mL)および飽和炭酸水素ナトリウムで分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて4-(2-チエニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルを得た。該遊離塩基を10%塩酸のジエチルエーテル溶液で処理し、塩酸塩(1.036g)を得た。ESMS:  $m/z$  262 ( $MH^+$ )。

3) 上記で得た塩酸塩(0.2g)のDIEA(0.42mL)を含有した塩化メチレン(5mL)混合物に0℃で、塩化2,6-ジクロロベンゾイル(0.12mL)の塩化メチレン(1mL)溶液を加えた。混合物を室温まで昇温させ、24時間攪拌し、水、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、塩化メチレン/酢酸エチル/ヘキサン(1:1:6))精製を行って、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-チエニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.15g)(4A)を得た。ESMS:  $m/z$  434 ( $MH^+$ )。

4) 上記で得た生成物(0.1g)をTHF/メタノール

58

(5mL/2mL)混合液に溶解させた。LiOH(モノ水和物、14mg)の水(2mL)溶液を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を水で処理した。混合物を1N塩酸でpH2に調節し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させて、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-チエニル)-L-フェニルアラニン(0.08g)(4B)を得た。ESMS:  $m/z$  420 ( $MH^+$ )。

10 【0134】製造例5: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-D-フェニルアラニン

1) 塩化2,6-ジクロロベンゾイル(0.68mL)の塩化メチレン(5mL)溶液を、D-チロシンメチルエステル・塩酸塩(1.0g)溶液およびDIEA(2.26mL)の塩化メチレン(15mL)の氷冷溶液に加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。混合物を塩化メチレン(50mL)で希釈し、水、1N塩酸および食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、残渣を再結晶(酢酸エチル/ヘキサンから)して、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-D-チロシンメチルエステル(1.46g)を得た。ESMS:  $m/z$  369 ( $MH^+$ )。

2) ピリジン(0.33mL)を含有した、上記で得た生成物(0.5g)の塩化メチレン(0.33mL)の氷冷溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.27mL)をゆっくりと加えた。混合物を2.5時間攪拌し、水、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、トルエン/酢酸エチル(9:1))精製を行って、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-(トリフルオロメタンスルホン)-D-チロシンメチルエステル(0.65g)を得た。ESMS:  $m/z$  501 ( $MH^+$ )。

3) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.09g)を、2-メトキシベンゼンボロン酸(0.082g)、炭酸カリウム(0.16g)および上記で得た生成物(0.214g)のトルエン/DMF(4mL/0.4mL)懸濁液に窒素下で加えた。混合物を80℃で24時間加熱し、冷却、濾過して、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶かし、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥して蒸発させた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、トルエン/酢酸エチル(10:1))精製を行って、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-D-フェニルアラニンメチルエステル(45mg)を得た。ESMS:  $m/z$  458 ( $MH^+$ )。

4) 上記で得た生成物(90mg)を、製造例1の製法の記載と同様な様式でLiOHを用いて加水分解して、標記化合物(25mg)を得た。ESMS:  $m/z$  444 ( $MH^+$ )。融点195℃。

50

(31)

59

【0135】製造例6：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-(2-メトキシフェニル)-D,L-フェニルアラニン

製造例5と同一の製法に従い標記化合物を得た。ESMS： $m/z$  444 ( $MH^+$ )。融点104℃。

【0136】製造例7：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(7A)およびN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン(7B)

1) 1,3-ジメトキシベンゼン(4g)を新たに蒸留したTHF(10mL)に溶解した。本溶液を-78℃まで冷却し、該冷溶液にn-BuLi(24mL、1.6Mヘキサン溶液)を滴下した。混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで室温まで昇温させ、1時間攪拌した。生じた混合物を再度-78℃まで冷却し、(MeO)<sub>3</sub>B(6.7mL)を加えた。混合物を室温まで昇温させ、終夜攪拌した。水(10mL)を加え、混合物を0.5時間攪拌し、酢酸でpH4に酸性とし、酢酸エチルで抽出した。該抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて、2,6-ジメトキシベンゼンボロン酸を得、このものをさらに精製することなく用いた。

2) 上記で得た生成物(0.3g)および炭酸カリウム(0.5g)をDME(10mL)に懸濁した。該混合物にN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-プロモ-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.3g)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.3g)および水(0.4mL)を加え、混合物を80℃で6時間加熱した。冷却後、酢酸エチルおよび水を該混合物に加えた。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:2))精製を行って、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.2g)(7A)を得た。

3) 上記で得た生成物(0.1g)を乾燥THF(5mL)に溶解した。該溶液に、LiOH(モノ水和物、12mg)の水(0.5mL)溶液および数滴のメタノールを加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、蒸発させた。残渣を水に溶解し、10%クエン酸で酸性化した。分離した固体を濾過して集め、乾燥してN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン(80mg)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.9(dd, 1H), 3.2(dd, 1H), 3.7(s, 6H), 4.72(m, 1H), 6.7(d, 2H), 7.1-7.5(m, 8H), 9.1(d, 1H)。ESMS： $m/z$  474 ( $MH^+$ ), 472 ( $[M-H]^-$ )。

【0137】製造例8：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) 塩化水素ガスをN-(t-ブトキシカルボニル)-4

60

-プロモ-L-フェニルアラニン(5g)のエタノール(35mL)溶液に吹込み、混合物を室温で終夜放置した。分離した固体を濾過して集め、エーテルで洗浄、風乾して4-プロモ-L-フェニルアラニンエチルエステル・塩酸塩(3.46g)を得た。ESMS： $m/z$  274 ( $MH^+$ )。

2) DIEA(6.1mL)を上記で得た塩酸塩(3.2g)の塩化メチレン(40mL)懸濁液に0℃で加えた。該混合物に、塩化2,6-ジクロロベンゾイル(2.0mL)の塩化メチレン(5mL)溶液を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を除去し、残渣を1N塩酸および酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄して蒸発させた。生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(4:1))精製を行って、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-プロモ-L-フェニルアラニンエチルエステル(3.9g)を得た。ESMS： $m/z$  446 ( $MH^+$ )。

3) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.61g)を、2-メトキシベンゼンボロン酸(1.5g)、炭酸カリウム(2.83g)および上記で得た生成物(3.65g)のDME(50mL)懸濁液にアルゴン下で加えた。混合物を80℃で24時間加熱し、冷却、濾過して溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶かし、該酢酸エチル溶液を水洗し、乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(4:1))精製を行って、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(2.1g)を得た。ESMS： $m/z$  472 ( $MH^+$ )。

4) LiOH(モノ水和物、82mg)の水(1mL)溶液を上記で得た生成物(0.4g)のTHF/メタノール(5mL/1mL)溶液に加え、混合物を1.5時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水に溶解した。溶液を1N塩酸でpH2に酸性化し、分離した固体を濾過して集め、水洗、風乾して標記化合物を得た。以下の化合物(製造例9~14)を製造例7と同様の製法により製造した。

【0138】製造例9：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,4-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

ESMS： $m/z$  474 ( $MH^+$ ), 472 ( $[M-H]^-$ )。

【0139】製造例10：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,3,6-トリメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

ESMS： $m/z$  504 ( $MH^+$ ), 502 ( $[M-H]^-$ )。

【0140】製造例11：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

ESMS： $m/z$  504 ( $MH^+$ ), 502 ( $[M-H]^-$ )。

【0141】製造例12：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-クロロ-2,6-ジメトキシフェニル)

50

(32)

61

-L-フェニルアラニン

ESMS:  $m/z$  509 ( $MH^+$ ), 507 ( $[M-H]^-$ ).

【0142】製造例13: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジエトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

ESMS:  $m/z$  502 ( $MH^+$ ), 500 ( $[M-H]^-$ ).

【0143】製造例14: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-エトキシ-6-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

ESMS:  $m/z$  488 ( $MH^+$ ), 486 ( $[M-H]^-$ ). 10

【0144】製造例15: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-[N-(*t*-ブチル)スルファモイル]フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル  
2-[N-(*t*-ブチル)スルファモイル]ベンゼンボロン酸(0.4 g)をDME(10 mL)に溶解した。本溶液に、炭酸カリウム(0.1 g)、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-プロモ-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.1 g)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1 g)および水(0.2 mL)を加えた。混合物を80℃で終夜加熱した。冷却後、酢酸エチルおよび水を混合物に加えた。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:2))精製を行って、標記化合物(100 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  585 ( $[M+Na]^+$ ).

【0145】製造例16: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-[N-(*t*-ブチル)スルファモイル]フェニル]-L-フェニルアラニン

N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-[N-(*t*-ブチル)スルファモイル]フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル(75 mg)をTHF(5 mL)に溶解し、本溶液にLiOH(モノ水和物、10 mg)の水(0.4 mL)溶液を加えた。数滴のメタノールを加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を蒸発させ、該残渣に水を加え、混合物を10%クエン酸で酸性化した。分離した固体を濾過して集め、水洗、乾燥して標記化合物(60 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  549 ( $MH^+$ ), 547 ( $[M-H]^-$ ).

【0146】製造例17: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-スルファモイルフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-[N-(*t*-ブチル)スルファモイル]フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル(130 mg)をTFA(2 mL)に溶解し、本溶液にアニソール(20  $\mu$ M)を加え、混合物を室温で6時間攪拌した。TFAを減圧下で除去してN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-スルファモイルフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(100 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  507 ( $MH^+$ ).

62

2) 上記で得た生成物(100 mg)を製造例16の記載と同様の様式で加水分解して標記化合物(80 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  493 ( $MH^+$ ), 491 ( $[M-H]^-$ ).

【0147】製造例18: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N-ベンゾイルスルファモイル)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-スルファモイルフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(100 mg)を無水ピリジン(5 mL)に溶解した。本溶液に塩化ベンゾイル(50  $\mu$ L)を加え、混合物を窒素下室温で12時間攪拌した。酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムを該混合物に加え、酢酸エチル層を1N 塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:2))精製を行なってN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N-ベンゾイルスルファモイル)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステルを得た。

2) 上記で得た生成物を製造例16の記載と同様の様式で加水分解して標記化合物(80 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  595 ( $[M-H]^-$ ).

【0148】製造例19: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N-アセチルスルファモイル)フェニル]-L-フェニルアラニン

標記化合物を、塩化ベンゾイルをAcClで置き換える以外は、製造例18と同様の製法により製造した。ESMS:  $m/z$  533 ( $[M-H]^-$ ). 以下の化合物(製造例20および21)を、各々製造例15および16に略述した方法と同様の工程および脱保護により製造した。

【0149】製造例20: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N-メチルスルファモイル)フェニル]-L-フェニルアラニン

ESMS:  $m/z$  505 ( $[M-H]^-$ ).

【0150】製造例21: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル]-L-フェニルアラニン

ESMS:  $m/z$  519 ( $[M-H]^-$ ).【0151】製造例22: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) 2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゼンボロン酸(0.3 g)を、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-プロモ-L-フェニルアラニンメチルエステル(270 mg)と製造例15の記載と同様の製法によりカップリング反応させて、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル(250 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  543 ( $MH^+$ ).

2) 上記で得た生成物(40 mg)を製造例16の記載と

(33)

63

同様の様式で加水分解して標記化合物(35mg)を得た。ESMS:  $m/z$  529 ( $MH^+$ ), 527 ( $[M-H]^-$ )。

【0152】製造例23: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-アミノフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル(90mg)をTFA(1mL)を用いて室温で2時間処理した。過剰のTFAを真空除去してN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-アミノフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・TFA塩を得た。

2) 生じたTFA塩を製造例16の記載と同様の様式で加水分解を行なって標記化合物(57mg)を得た。ESMS:  $m/z$  429 ( $MH^+$ )。

【0153】製造例24: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(メタンシルホニルアミノ)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-アミノフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・TFA塩(90mg)を乾燥塩化メチレン(5mL)に溶解した。本溶液に、Et<sub>3</sub>N(85μL)およびMsCl(30μL)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、水で希釈した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させてN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(メタンシルホニルアミノ)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステルを得た。

2) 上記で得た生成物を製造例16の記載と同様の様式で加水分解を行なって、標記化合物(70mg)を得た。ESMS:  $m/z$  507 ( $MH^+$ )。

【0154】製造例25: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(アセチルアミノ)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-アミノフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・TFA塩(90mg)を乾燥THF(5mL)に溶解した。無水酢酸(60μL)およびDIEA(160μL)を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。酢酸エチルを加え、生じた混合物を水で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(アセチルアミノ)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステルを得た。

2) 上記で得た生成物を製造例16の記載と同様の様式で加水分解を行なって標記化合物(60mg)を得た。ESMS:  $m/z$  471 ( $MH^+$ )。

【0155】製造例26: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(メトキシカルボニルアミノ)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-アミ

64

ノフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・TFA塩(90mg)をTHF(5mL)に溶解し、本溶液にDIEA(160μL)およびClCOOMe(20μL)を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した。製造例25に示した通常のワークアップ後、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(メトキシカルボニルアミノ)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステルを得た。

2) 上記で得た生成物を製造例16の記載と同様の様式で加水分解を行なって標記化合物(70mg)を得た。ESMS:  $m/z$  487 ( $MH^+$ )。

【0156】製造例27: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-アミノフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・TFA塩(90mg)をエタノール(5mL)に溶解した。本溶液に、ホルマリン(96μL)、1N 塩酸(234μL)およびNaCNBH<sub>3</sub>(36mg)を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌し、次いでエタノール(0.5mL)および1N 塩酸(0.5mL)の混合物(1:1)を加え、混合物を終夜攪拌した。さらに1N 塩酸を加え、混合物を0.5時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を併せて硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させてN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステルを得た。

2) 上記で得た生成物を製造例16の記載と同様の様式で加水分解をして標記化合物(70mg)を得た。ESMS:  $m/z$  457 ( $MH^+$ )。

【0157】製造例28: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ウレイドフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-アミノフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・TFA塩(90mg)を乾燥THF(5mL)に溶解した。本溶液にクロロシルホニルイソシアネート(22μL)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を併せて硫酸マグネシウムで乾燥し蒸発させた。

2) 残渣を製造例16の記載と同様の様式で加水分解し、HPLC(溶出液、60%アセトニトリル、0.1% CF<sub>3</sub>COOH、40%水)精製を行なって標記化合物(30mg)を得た。ESMS:  $m/z$  472 ( $MH^+$ )。

【0158】製造例29: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)-6-メトキシフェニル]-L-フェニルアラニン

1) 2-メトキシ-6-(N,N-ジメチルアミノ)ベンゼンボロン酸をN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-

(34)

65

ブロモ-L-フェニルアラニンメチルエステルとカップリング反応させて、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)-6-メトキシフェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステルを得た。該ボロン酸の合成および該カップリング反応を製造例7の記載と同様の様式で行なった。

2) 上記で得た生成物を製造例7の記載と同様の様式で加水分解して標記化合物を得た。ESMS:  $m/z$  487 ( $MH^+$ )。

【0159】製造例30: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1)  $BBR_3$  (1 mL, 1 M 塩化メチレン溶液) を、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル (0.215 g) の塩化メチレン (10 mL) 溶液に 0℃ で撹拌しながら加え、溶液を室温までゆっくりと昇温した。混合物を3時間撹拌し、エタノールで反応を停止させた。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに溶かした。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム、続いて食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュ

ユカラムクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン/酢酸エチル (2:1)) 精製を行なって N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル (0.105 g) を得た。ESMS:  $m/z$  444 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物 (0.03 g) の THF/メタノール (2 mL/0.2 mL) 溶液に、 $LiOH$  (モノ水和物、4 mg) の水 (0.2 mL) 溶液を加え、混合物を室温で3時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を水に溶解した。混合物を 1 N 塩酸で pH 2 に酸性化し、沈殿した固体を濾過して集め、水洗、風乾して標記化合物 (0.025 g) を得た。ESMS:  $m/z$  430 ( $MH^+$ )。

【0160】製造例31: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル (0.16 g、製造例8に記載のメチルエステル体と同様の方法で製造した) を無水塩化メチレン (8 mL) に溶解した。溶液を -78℃ まで冷却し、 $BBR_3$  (0.56 mL, 1 M 塩化メチレン溶液) を加えた。混合物を 0℃ まで昇温させ、該温度で2時間撹拌した。引き続き、混合物を室温まで昇温させ、飽和炭酸水素ナトリウ

66

ム (5 mL) で反応を停止させた。混合物を1時間撹拌し、塩化メチレンで希釈した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー (溶出液、酢酸エチル/ヘキサン (1:2)) 精製を行なって N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル (40 mg) を得た。ESMS:  $m/z$  488 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物 (0.04 g) を製造例1の記載と同様の様式で加水分解を行なって標記化合物 (35 mg) を得た。ESMS:  $m/z$  460 ( $MH^+$ )。

【0161】製造例32: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(カルボキシメトキシ)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) 製造例30-1) で得た生成物 (0.1 g) の DMF (2 mL) 溶液に窒素下で、 $CS_2CO_3$  (0.11 g) を加え、混合物を30分間撹拌した。 $BrCH_2CO_2Me$  (61 mL) の DMF (1 mL) 溶液を加え、混合物を 50℃ で6時間撹拌した。DMF を除去し、残渣を酢酸エチルおよび水で分配した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュユカラムクロマトグラフィー (溶出液、ヘキサン/酢酸エチル (1:1)) 精製を行なって N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(メトキシカルボニルメトキシ)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル (0.86 mg) を得た。ESMS:  $m/z$  516 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物 (0.86 g) を製造例1の記載と同様の様式で加水分解して、標記化合物 (0.6 g) を得た。ESMS:  $m/z$  488 ( $MH^+$ )。

【0162】製造例33: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(シアノメトキシ)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル  
標記化合物を、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルおよびプロモアセトニトリルから出発して、製造例32の記載と同様の様式で製造した。ESMS:  $m/z$  483 ( $MH^+$ )。以下の化合物を、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ヒドロキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルから出発し、必要なハライド化合物と反応させ、製造例32と類似の方法で得た。

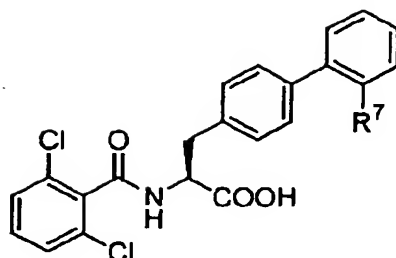
【0163】

【表1】

(35)

67

68



| 製造例 | R <sup>7</sup>                                      | m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|---|------------------------|
| 34  | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>   | 486                    |
| 35  | -OCH <sub>2</sub> CH(Me) <sub>2</sub>               | 486                    |
| 36  | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H | 516                    |
| 37  | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH                | 488                    |
| 38  |   | 521                    |
| 39  |   | 521                    |
| 40  |   | 521                    |
| 41  |   | 539                    |
| 42  |   | 541                    |
| 43  |   | 541                    |
| 44  |   | 541                    |

【0164】製造例45：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ホルミルフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ホルミルフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルを、2-メトキシベンゼンボロン酸を2-ホルミルベンゼンボロン酸で置き換える以外は、製造例1と同様の順序に従って製造した。ESMS：m/z 456 (MH<sup>+</sup>)。  
2) 上記で得た生成物(50.4mg)を、THF(1.33 mL)およびメタノール(220 μL)混合液に溶解した。1 M LiOH(220 μL)を加え、生じた混合物を窒素下室温で2時間攪拌した。次いで水を加え、混合物を1 N塩酸で酸性化(およそpH 2)し、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥して蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、クロロホルム次いでクロロホルム/メタノール

(10:1))精製を行なって標記化合物(46.8mg)を得た。ESMS：m/z 442 (MH<sup>+</sup>)。

【0165】製造例46：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-[(フェニルアミノ)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ホルミルフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(49.1mg)を、無水メタノール(1 mL)および無水THF(0.5 mL)混合液に溶解した。次いで、アニリン(58.8 μL)、塩酸(53.8 μL、4 Mジオキサン溶液)および3 Åモレキュラーシーブを加え、混合物を窒素下室温で1時間攪拌した。水素化シアノホウ素ナトリウム(4.06 mg)を加え、混合物をさらに72時間攪拌した。反応を停止させるため、1 N塩酸を用いて混合物のpHをおよそ2とした。混合物を水で希釈し、1 M水酸化カリウムで中和した。次いで、このものを塩化

(36)

69

メチレンで抽出し、有機抽出液を併せて乾燥(炭酸カリウム)し、蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、塩化メチレン)精製を行なってN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(フェニルアミノ)メチル]フェニル-L-フェニルアラニンメチルエステル(21.2mg)を得た。ESMS:  $m/z$  533 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物(21.2mg)を、製造例1の記載と同様の様式で加水分解した。混合物をAcOHでpH 4~5に酸性化し、酢酸エチル(5×20mL)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、クロロホルム/メタノール(10:1))精製を行なって標記化合物を得た。ESMS:  $m/z$  519 ( $MH^+$ )。

以下の化合物(製造例47および48)を製造例46の記載と同様の様式で製造した。

【0166】製造例47: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(アミノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン。ESMS:  $m/z$  443 ( $MH^+$ )。

【0167】製造例48: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-[(ベンジルアミノ)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニン。ESMS:  $m/z$  533 ( $MH^+$ )。

【0168】製造例49: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(2-カルボキシエチル)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ホルミルフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(51.7mg)および(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチルエステル(75.8mg)を無水トルエン(1mL)に溶解し、窒素下80℃で18時間攪拌した。混合物を冷却し、シリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(2:1))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-[2-(メトキシカルボニル)エチル]フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル(48.0mg)を得た。ESMS:  $m/z$  512 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物(26.4mg)を、製造例1の記載と同様の様式でLiOH水合物(5当量)を用いて加水分解して、トランスおよびシス異性体の混合物(4:1)として標記化合物(22.0mg)を得た。ESMS:  $m/z$  484 ( $MH^+$ )。

【0169】製造例50: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) NaBH<sub>4</sub>(21mg)をN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ホルミルフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.23g)のメタノール(5mL)溶液に加え、混合物を室温で3時間攪拌した。アセトンを用いて反応を停止させ、混合物を蒸発させた。残

70

渣を酢酸エチルおよび水で分配した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させてN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.24g)を得た。ESMS:  $m/z$  480 ( $[M+Na]^+$ )。

2) 上記で得た生成物を製造例1の記載と同様の様式で加水分解して標記化合物(0.2g)を得た。ESMS:  $m/z$  450 ( $[M+Li]^+$ )。

【0170】製造例51: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(メトキシメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.15g)、CBr<sub>4</sub>(0.22g)およびPPH<sub>3</sub>(0.173g)の塩化メチレン(5mL)混合物を、室温で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、塩化メチレン/酢酸エチル(9:1)~(8:1))精製を行なってN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(プロモメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.12g)を得た。ESMS:  $m/z$  522 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物(0.04g)およびNaOMe(0.04g)のDMF(3mL)混合物を室温で18時間攪拌した。DMFを除去し、残渣を酢酸エチルおよび水で分配した。水層を分離し、1N塩酸でpH4に調節、酢酸エチルで抽出した。該酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をHPLC(溶出液、60%アセトニトリル、0.1%CF<sub>3</sub>COOH、40%水)精製を行なって、標記化合物(9.4mg)を得た。ESMS:  $m/z$  480 ( $[M+Na]^+$ )。

【0171】製造例52: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-カルボキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ホルミルフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(104mg)を、約40℃にまで加温することによりアセトン(700μL)に溶解した。次いで、40℃に温めたKMnO<sub>4</sub>(61.2mg)のアセトン(900μL)および水(130μL)混合溶液を1時間かけて加え、生じた混合物を同温度でさらに2時間攪拌した。混合物をセライト濾過し、アセトンで洗浄した。濾液を水に溶かし、1N塩酸でおよそpH2に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を併せて、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム(溶出液、トルエン次いでトルエン/酢酸エチル(20:1~3:1に勾配))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-カルボキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(85.0mg)を得た。ESMS:  $m/z$  472 ( $MH^+$ )。

(37)

71

2) 上記で得た生成物を製造例 1 の記載と同様の様式で加水分解して、標記化合物 (34.1 mg) を得た。ESMS:  $m/z$  458 ( $MH^+$ )。

【0172】製造例 53: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N-ベンジルカルバモイル)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-カルボキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル (51.9 mg) を無水 DMF (1 mL) に溶解し、EDC (25.3 mg)、HOBT (20.2 mg)、DIEA (28.7  $\mu$ L) およびベンジリアミン (14.4  $\mu$ L) を加えた。生じた混合物を窒素下室温で 20 時間攪拌し、酢酸エチルを用いて希釈、1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、水および食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム (溶出液、ヘキサン/酢酸エチル (1:1~1:2)) 精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N-ベンジルカルバモイル)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル (48.9 mg) を得た。ESMS:  $m/z$  561 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物を製造例 1 の記載と同様の様式で加水分解して、標記化合物 (34.2 mg) を得た。ESMS:  $m/z$  547 ( $MH^+$ )。

以下の化合物 (製造例 54~59) を、製造例 53 に記載と類似の様式で製造した。

【0173】製造例 54: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N-メチルカルバモイル)フェニル]-L-フェニルアラニン。ESMS:  $m/z$  471 ( $MH^+$ )。

【0174】製造例 55: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N-n-ブチルカルバモイル)フェニル]-L-フェニルアラニン。ESMS:  $m/z$  513 ( $MH^+$ )。

【0175】製造例 56: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]フェニル]-L-フェニルアラニン。ESMS:  $m/z$  501 ( $MH^+$ )。

【0176】製造例 57: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-[N-(3-ヒドロキシプロピル)カルバモイル]フェニル]-L-フェニルアラニン。ESMS:  $m/z$  515 ( $MH^+$ )。

【0177】製造例 58: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(N,N-ジメチルカルバモイル)フェニル]-L-フェニルアラニン。ESMS:  $m/z$  485 ( $MH^+$ )。

【0178】製造例 59: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-[N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]フェニル]-L-フェニルアラニン。ESMS:  $m/z$  570 ( $MH^+$ )。

【0179】製造例 60: N-(2,6-ジクロロベンゾ

72

イル)-4-[2-(カルバモイル)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-カルボキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル (52.6 mg) を無水 THF (1 mL) に溶解し、カルボニルジイミダゾール (36.1 mg) を加え、混合物を窒素下室温で 2 時間攪拌した。水酸化アンモニウム (29% 水溶液、135  $\mu$ L) を加え、混合物をさらに 22 時間攪拌した。次いで、混合物を酢酸エチルで抽出した。該抽出液を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム (溶出液、トルエン/酢酸エチル (1:1)) 精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-カルバモイルフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル (48.1 mg) を得た。ESMS:  $m/z$  471 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物を製造例 1 の記載と同様の様式で LiOH (3 当量) を用いて加水分解して、標記化合物 (41.6 mg) を得た。ESMS:  $m/z$  457 ( $MH^+$ )。

【0180】製造例 61: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-[(N-メタンスルホニル)カルバモイル]フェニル]-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-カルボキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル (57.0 mg) を無水 THF (1 mL) に溶解し、カルボニルジイミダゾール (23.5 mg) を加え、混合物を窒素下室温で 2 時間攪拌した。メタンスルホンアミド (17.2 mg) および DBU (27  $\mu$ L) を加え、混合物をさらに 18 時間攪拌した。次いで、混合物を 40℃ まで加熱し、該温度で 7 時間攪拌し、室温まで冷却、酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブ TLC (溶出液、塩化メチレン:メタノール (100:1~10:1)) 精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-[N-(メタンスルホニル)カルバモイル]フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル (37.0 mg) を得た。ESMS:  $m/z$  549 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物を製造例 1 の記載と同様の様式で LiOH (3 当量) を用いて加水分解して、標記化合物 (36 mg) を得た。ESMS:  $m/z$  535 ( $MH^+$ )。

【0181】製造例 62: N-(2-クロロ-4-ニトロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(2-クロロ-4-ニトロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルを、塩化 2,6-ジクロロベンゾイルを 2-クロロ-4-ニトロベンゾイルクロリドに置き換える以外は、製造例 1-1)、2)、3) および 4) に記載の方法と

(38)

73

同様の様式で製造した。

2) 次いで、上記で得た該メチルエステル体を製造例1-5)の記載と同様の様式で加水分解して、標記化合物を得た。ESMS:  $m/z$  455 ( $MH^+$ )。

【0182】製造例63: N-(4-アミノ-2-クロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) ラネーニッケル(0.4 mL、水に50%分散)を、N-(2-クロロ-4-ニトロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(1.04 g)の無水メタノール(50 mL)溶液に加え、混合物を $H_2$ 雰囲気下室温で3.5時間攪拌した。次いで、混合物をセライト濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をシリカゲリフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、塩化メチレン/メタノール(100:1~20:1))精製を行なって、N-(4-アミノ-2-クロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(887 mg)を製造した。ESMS:  $m/z$  439 ( $MH^+$ )。上記化合物は4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩をEDCおよびHOBtを用いて、製造例2に記載と同様の様式で4-アミノ-2-クロロ安息香酸とカップリング反応させることでも製造される。

2) 上記で得た生成物(57.0 mg)を、製造例1-5)の記載と同様の様式でTHF/メタノール混合液中、LiOHを用いて加水分解した。溶媒を除去し、残渣を水に溶解した。混合物を10%クエン酸を用いておよそpH5に酸性化し、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム(溶出液、クロロホルム/メタノール(10:1))精製を行なって、標記化合物(53.9 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  425 ( $MH^+$ )。

【0183】製造例64: N-[2-クロロ-4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(4-アミノ-2-クロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(56.0 mg)のDIEA(66.6  $\mu$ L)を含有した無水塩化メチレン(1 mL)溶液に、MeSCl(24  $\mu$ L)を加えた。生じた混合物を窒素下室温で3時間攪拌し、塩化メチレンで希釈、1N塩酸、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラム(溶出液、塩化メチレン)精製を行なって、N-[2-クロロ-4-(N,N-ジメタンスルホニルアミノ)ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(59.4 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  595 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物を製造例1-5)の記載と同様の様式でLiOH(3当量)を用いて加水分解して、標記化合

74

物(43.4 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  503 ( $MH^+$ )。

以下の化合物(製造例65~68)を製造例64に記載と同様の様式で製造した。

【0184】製造例65: N-[2-クロロ-4-(トリフルオロメタンスルホニルアミノ)ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン。ESMS:  $m/z$  557 ( $MH^+$ )。MeSO<sub>2</sub>ClをCF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Clに置き換えた。

10 【0185】製造例66: N-[2-クロロ-4-(エトキシカルボニルアミノ)ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン。ESMS:  $m/z$  497 ( $MH^+$ )。MeSO<sub>2</sub>ClをEtOCClに置き換えた。

【0186】製造例67: N-[2-クロロ-4-(アセチルアミノ)ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン。ESMS:  $m/z$  467 ( $MH^+$ )。MeSO<sub>2</sub>ClをAcClに置き換えた。

20 【0187】製造例68: N-[2-クロロ-4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン。ESMS:  $m/z$  565 ( $MH^+$ )。MeSO<sub>2</sub>ClをPhSO<sub>2</sub>Clに置き換えた。

【0188】製造例69: N-(2-クロロ-4-ウレイドベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン。

1) クロロスルホニルイソシアネート(16.4  $\mu$ L)をN-(4-アミノ-2-クロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(55.2 mg)の無水アセトニトリル(1 mL)溶液に加え、混合物を窒素下室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム(40 mL)をゆっくりと加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を併せて、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、クロロホルム/メタノール)精製を行なった。

2) 上記で得た生成物を製造例64の記載と同様の様式でLiOHを用いて加水分解して標記化合物(24 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  468 ( $MH^+$ )。

40 【0189】製造例70: N-[2-クロロ-4-(3-メチルチオウレイド)ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(4-アミノ-2-クロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(55.1 mg)のDIEA(22  $\mu$ L)およびDMAP(触媒量)を含有した無水DMF(1 mL)溶液に、メチルイソチオシアネート(43  $\mu$ L)を加えた。次いで、生じた混合物を窒素下90℃で1日加熱した。冷却後、混合物を酢酸エチルで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで

(39)

75

乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、塩化メチレン/メタノール(15:1))精製を行なって、N-[2-クロロ-4-(3-メチルチオウレイド)ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(22.7mg)を得た。ESMS: m/z 512 (MH<sup>+</sup>)。

2) 上記で得た生成物を、製造例64の記載と同様の様式で加水分解して、標記化合物(22.0mg)を得た。ESMS: m/z 498 (MH<sup>+</sup>)。

【0190】製造例71: 3-アセチル-N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) 3-アセチル-L-チロシンエチルエステルを、3-アセチル-L-チロシン(5g)のエタノール(30mL)溶液に塩化水素ガスを吹込むことで製造した。ジ-tert-ブチルジカルボネート(5g)を、3-アセチル-L-チロシンエチルエステル(5g)のTHF(50mL)およびDIEA(10mL)溶液に加え、混合物を室温で終夜撹拌した。THFを除去し、残渣を水および塩化メチレンで分配した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(4:1))精製を行なって、N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アセチル-L-チロシンエチルエステル(4.3g)を得た。ESMS: m/z 352 (MH<sup>+</sup>)。

2) 無水ピリジン(1.1mL、12.82mmol)を、上記で得た生成物(1.5g)の塩化メチレン(15mL)溶液に0℃で撹拌下加えた。無水トリフルオロメタンスルホン酸(1.1mL)を滴下し、混合物を室温までゆっくりと昇温し、24時間撹拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、1N 塩酸、食塩水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させて、N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アセチル-O-(トリフルオロメタンスルホンイル)-L-チロシンエチルエステル(2.5g)を得た。ESMS: m/z 506 ([M+Na]<sup>+</sup>)。

3) 上記で得た生成物(0.3g)のトルエン(3mL)溶液を、2-メトキシベンゼンボロン酸(0.13g)、炭酸カリウム(0.25g)のトルエン/DMF(4/1mL)溶液に、窒素下で撹拌しながら加えた。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.14g)を加え、混合物を85℃で48時間加熱した。混合物を冷却し、濾過、溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(2.5:1))精製を行なって、3-アセチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.18g)を得た。ESMS: m/z 442 (MH<sup>+</sup>)。

4) 上記で得た生成物(0.18g)のTFA/塩化メチレ

76

ン(8mL、50% v/v)溶液を室温で1時間撹拌した。溶液を蒸発させ、高真空中で乾燥して3-アセチル-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル・TFA塩を得た。

5) 上記で得た該TFA塩の塩化メチレン(2mL)の冰冷溶液に、DIEA(213μL)、続いて塩化2,6-ジクロロベンゾイル(65mL)/塩化メチレン(7mL)溶液を加えた。混合物を室温まで昇温させ、24時間撹拌した。製造例1-4)に記載の通り通常のワークアップ後、粗物質をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(3:1))精製を行なって、3-アセチル-N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.142g)を得た。ESMS: m/z 514 (MH<sup>+</sup>)。

6) 上記で得た生成物(0.05g)を、製造例1-5)の記載と同様の製法でLiOHを用いて加水分解して、標記化合物(46.5mg)を得た。融点87~89℃。ESMS: m/z 486 (MH<sup>+</sup>)。

【0191】製造例72: 3-アセチル-N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-フェニル-L-フェニルアラニン

2-メトキシベンゼンボロン酸をベンゼンボロン酸に置き換える以外は、製造例71の記載と同様の様式で、固体の標記化合物を得た。融点109~111℃。ESMS: m/z 456 (MH<sup>+</sup>)。

【0192】製造例73: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) NaBH<sub>4</sub>(12mg)を、3-アセチル-N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.1g)/メタノール(3mL)溶液に加え、混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を1N 塩酸で反応を停止させ、塩化メチレンで抽出した。抽出液を1N 塩酸および食塩水で順次洗浄し、乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(3:1))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(45mg)を得た。ESMS: m/z 516 (MH<sup>+</sup>)。

2) 上記で得た生成物(0.040g)を、製造例1-5)の記載と同様の様式でLiOHを用いて加水分解して、標記化合物(28mg)を得た。ESMS: m/z 488 (MH<sup>+</sup>)。

【0193】製造例74: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-L-フェニルアラニン

標記化合物を、製造例73の記載と同様の方法で3-ア

(40)

77

セチル-N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-フェニル-L-フェニルアラニンエチルエステルから製造した。融点 115~117℃。MS:  $m/z$  458 ( $M^+$ )。

【0194】製造例 75: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-メトキシ-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) 3,4-ジヒドロキシ-L-フェニルアラニンメチルエステルを、3,4-ジヒドロキシ-L-フェニルアラニン(10g)のメタノール(100mL)溶液に塩化水素を吹込むことで製造した。ジ-*t*-ブチルジカルボネート(12.1g)を、該エステルの THF(250mL)および DIEA(35.4mL)溶液に加え、混合物を5分間加温し、室温で1時間攪拌した。THFを除去し、残渣を水および酢酸エチルで分配した。有機層を1N 塩酸、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(1:1))精製を行なって、目的のN-(*t*-ブトキシカルボニル)-3,4-ジヒドロキシ-L-フェニルアラニンメチルエステル(13.4g)を得た。ESMS:  $m/z$  312 ( $M^+$ )。

2) 塩化2,6-ジクロロベンジル(17.3g)を、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3,4-ジヒドロキシ-L-フェニルアラニンメチルエステル(2.5g)、炭酸カリウム(2.22g)および *n*-Bu<sub>4</sub>NI(0.297g)のDMF(15mL)懸濁液に室温に加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、水で希釈、エーテルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/塩化メチレン/酢酸エチル(5:5:1))精製を行なって、各々N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3,4-ビス(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-L-フェニルアラニンメチルエステル(2.0g、ESMS:  $m/z$  630 ( $M^+$ ))、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.39g、ESMS:  $m/z$  470 ( $M^+$ ))および、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.45g、ESMS:  $m/z$  470 ( $M^+$ ))を得た。

3) N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-3-ヒドロキシ-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.45g)、炭酸カリウム(0.199g)および *n*-Bu<sub>4</sub>NI(0.035g)のDMF(4.0mL)懸濁液に沃化メチル(0.072mL)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。DMFを除去し、残渣を水および酢酸エチルで分配した。有機層を分離し、水溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を併せて硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲル

78

プレパラティブTLC(溶出液、ヘキサン/塩化メチレン/酢酸エチル(3:3:1))精製を行なって、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メトキシ-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.396g)を得た。ESMS:  $m/z$  484 ( $M^+$ )。

4) 上記で得た生成物(0.39g)および10%Pd-炭素のメタノール(10mL)懸濁液に、水素ガスを室温で終夜吹込んだ。触媒をセライト濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、塩化メチレン/メタノール(10:1))精製を行なって、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.21g)を得た。ESMS:  $m/z$  348 ( $[M+Na]^+$ )。

5) 無水ピリジン(0.15mL)を、上記で得た生成物(0.2g)の塩化メチレン(3.0mL)溶液に0℃で攪拌しながら加えた。無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.16mL)を滴下し、混合物を室温までゆっくりと昇温させ、室温で3時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、1N 塩酸、食塩水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発してN-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-メトキシ-4-トリフルオロメタンスルホンオキシ-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.28g)を得た。ESMS:  $m/z$  457 ( $[M+Na]^+$ )。

6) 上記で得た生成物(0.28g)のDME(2.0mL)溶液を、2-メトキシベンゼンボロン酸(0.112g)、炭酸カリウム(0.21g)のDME(2.0mL)溶液に窒素下に加えた。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.12g)を加え、混合物を65℃で48時間加熱し、冷却、濾過して溶媒を蒸発させた。残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗し、乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(3:1))精製を行なって、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-メトキシ-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.02g)を製造した。ESMS:  $m/z$  438 ( $[M+Na]^+$ )。

7) 上記で得た生成物(0.055g)のTFA/塩化メチレン(1mL、50% v/v)混合物を室温で1時間攪拌し、蒸発させ、高真空下で乾燥した。残渣の塩化メチレン(2mL)の氷冷溶液に、DIEA(0.069mL)、続いて塩化2,6-ジクロロベンゾイル(0.02mL)/塩化メチレン(1mL)溶液を加えた。混合物を室温まで昇温させ、終夜攪拌した。製造例1と同様の様式で通常のワークアップ後、粗物質をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(2:1))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-メトキシ-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.04g)を得た。ESMS:  $m$

(41)

79

80

/z 488 (MH<sup>+</sup>).

8) 上記で得た生成物(0.04 g)を製造例1-5)の記載と同様の様式でLiOHを用いて加水分解して標記化合物(17.8 mg)を得た。融点100~102℃。E

SMS: m/z 474 (MH<sup>+</sup>).

\* 上記製造例に記載された方法と同様にして以下の化合物を対応する物質から製造した。

【0195】

【表2】

\*

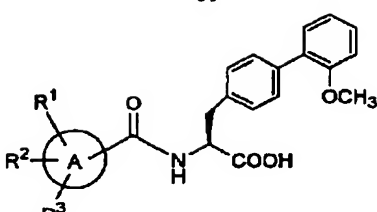
| 製造例 | 化学構造式 | m/z (MH <sup>+</sup> )   |
|-----|-------|--------------------------|
| 76  |       | 419                      |
| 77  |       | 533                      |
| 78  |       | 403                      |
| 79  |       | 518                      |
| 80  |       | 501                      |
| 81  |       | 405<br>(M <sup>+</sup> ) |










【0196】

【表3】

(42)

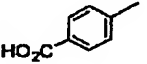
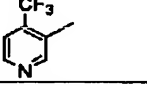
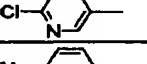
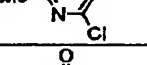
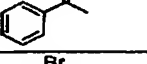
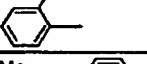
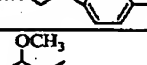
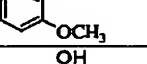
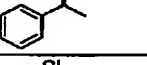

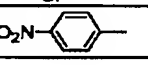
81



| 製造例 | $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \\ R^3 \end{matrix}$ A                                   | m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|---|------------------------|
| 82  |    | 375                    |
| 83  |    | 410                    |
| 84  |    | 444                    |
| 85  |    | 479                    |
| 86  |    | 428                    |
| 87  |   | 411                    |
| 88  |  | 444                    |
| 89  |  | 402                    |
| 90  |  | 411                    |

【0197】  
【表4】

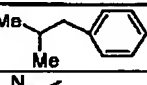
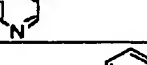
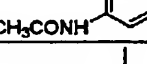
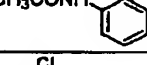
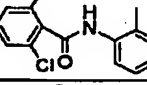
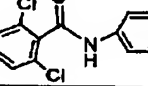
82  
表3の続き

| 製造例 | $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \\ R^3 \end{matrix}$ A                                     | m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|---|------------------------|
| 91  |    | 419                    |
| 92  |    | 444                    |
| 93  |    | 411                    |
| 94  |    | 425                    |
| 95  |    | 403(M <sup>+</sup> )   |
| 96  |    | 454                    |
| 97  |    | 417(M <sup>+</sup> )   |
| 98  |   | 435(M <sup>+</sup> )   |
| 99  |  | 405(M <sup>+</sup> )   |
| 99  |  | 458                    |
| 101 |  | 420(M <sup>+</sup> )   |

【0198】  
【表5】

30

表3の続き

| 製造例 | $\begin{matrix} R^1 \\ R^2 \\ R^3 \end{matrix}$ A                                     | m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|---|------------------------|
| 102 |  | 432                    |
| 103 |  | 377(M <sup>+</sup> )   |
| 104 |  | 433                    |
| 105 |  | 433                    |
| 106 |  | 563                    |
| 107 |  | 563                    |

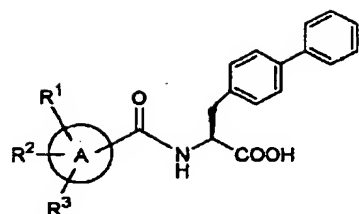
50

【0199】

(43)

【表6】

83

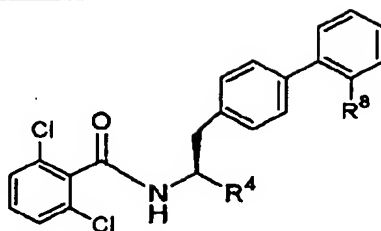


| 製造例 |  | m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|--|------------------------|
| 108 |  | 399                    |
| 109 |  | 398                    |
| 110 |  | 390(M <sup>+</sup> )   |

【0200】

【表7】

84



| 製造例 | R <sup>8</sup>                        | R <sup>4</sup> | m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|---------------------------------------|----------------|------------------------|
| 111 | -H                                    | -COOH          | 414                    |
| 112 | -Me                                   | -COOH          | 428                    |
| 113 | -CF <sub>3</sub>                      | -COOH          | 481                    |
| 114 | -CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> Ph | -COOMe         | 547                    |
| 115 |                                       | -COOMe         | 534                    |
| 116 |                                       | -COOMe         | 534                    |

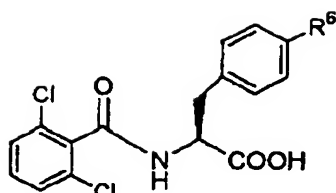
【0201】

40 【表8】

(44)

85

86



| 製造例 | R <sup>6</sup> | m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|----------------|------------------------|
| 117 |                | 428                    |
| 118 |                | 444                    |
| 119 |                | 444                    |
| 120 |                | 458                    |
| 121 |                | 456                    |
| 122 |                | 429                    |
| 123 |                | 507                    |
| 124 |                | 471                    |
| 125 |                | 487                    |
| 126 |                | 527                    |

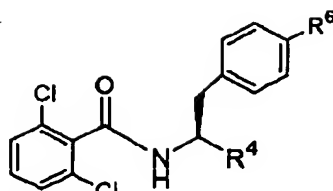
【0202】

【表9】

(45)

87

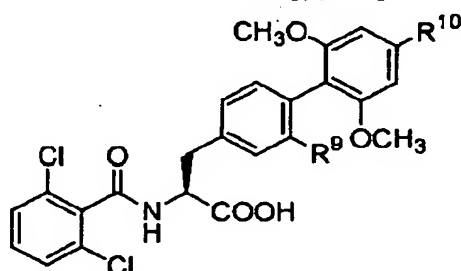
88



| 製造例 | R <sup>6</sup> | R <sup>4</sup> | m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|----------------|----------------|------------------------|
| 127 |                | COOMe          | 429                    |
| 128 |                | COOH           | 420                    |
| 129 |                | COOH           | 415                    |
| 130 |                | COOH           | 454                    |

【0203】

\* \* 【表10】



| 製造例 | R <sup>9</sup> | R <sup>10</sup> | m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|----------------|-----------------|------------------------|
| 131 |                | H               | 518                    |
| 132 | H              |                 | 559                    |
| 133 | H              |                 | 573                    |
| 134 | H              |                 | 589                    |

【0204】製造例135：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-(トリフルオロメタンスルホニル)-L-チロシンメチルエステルを、製造例5-1)および2)の記載と同様の方法で製造した。

2) 上記で得た生成物(3.00g)、ヘキサメチルニスズ(1.96g)および無水LiCl(0.76g)のジオキサン(30mL)混合物に窒素下で、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.34g)を加え、混合物を98℃で3時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈、セライト濾過し、蒸発

させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:3))精製を行なつて、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-トリメチルスタニール-フェニルアラニンメチルエステル(2.46g)を得た。E SMS : m/z 516 (MH<sup>+</sup>)および514 (M-H)<sup>-</sup>。

3) 上記で得た生成物(0.17g)および1-ブromo-2,6-ジフルオロベンゼン(95mg)/トルエン(2mL)混合物に窒素下で、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.02g)を加え、混合物を110℃で2時間加熱した。混合物を蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:3))精製を行なつ

(46)

89

て、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(58mg)を得た。ESMS:  $m/z$  464 ( $MH^+$ )、486 ( $M^+ + Na$ )および562 ( $M-H$ ) $^-$ 。

4)上記で得た生成物(0.058g)を製造例1-5)に記載の通りLiOHを用いて加水分解して、標記化合物(0.04g)を得た。ESMS:  $m/z$  450 ( $MH^+$ )、\*

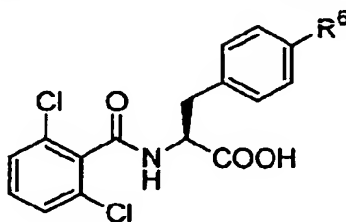
90

\* 472 ( $M^+ + Na$ )および448 ( $M-H$ ) $^-$ 。

以下の化合物(製造例136~140)を、1-ブロモ-2,6-ジフルオロベンゼンを必要なブロモベンゼンで置き換える以外は、製造例135の記載と同様の製法で製造した。

【0205】

【表11】



| 製造例 | R <sup>6</sup> | MS, $m/z$          |
|-----|----------------|--------------------|
| 136 |                | 449 ( $M-H$ ) $^-$ |
| 137 |                | 415 ( $MH^+$ )     |
| 138 |                | 439 ( $MH^+$ )     |
| 139 |                | 492 ( $MH^+$ )     |
| 140 |                | 498 ( $MH^+$ )     |

【0206】以下の化合物(製造例141~146)を、<sup>30</sup> 製造した。

2-メトキシベンゼンボロン酸を必要なベンゼンボロン酸と置き換える以外は、製造例5の記載と同様の製法で

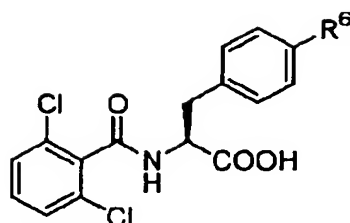
【0207】

【表12】

(47)

91

92



| 製造例 | R <sup>6</sup> | MS: m/z                | 融点℃     |
|-----|----------------|------------------------|---------|
| 141 |                | 484 (MH <sup>+</sup> ) |         |
| 142 |                | 499 (MH <sup>+</sup> ) |         |
| 143 |                | 460 (MH <sup>+</sup> ) |         |
| 144 |                | 476 (MH <sup>+</sup> ) |         |
| 145 |                | 442 (MH <sup>+</sup> ) | 200-201 |
| 146 |                | 550 (MH <sup>+</sup> ) | 259-260 |

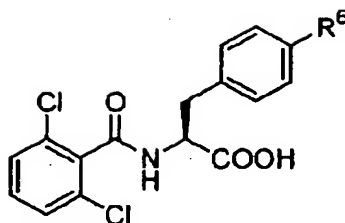
【0208】以下の化合物(製造例147～149)を、1,3-ジメトキシベンゼンを必要なベンゼンに置き換える以外は、製造例7の記載と同様の方法で製造した。

【0209】  
【表13】

(48)

93

94



| 製造例 | R <sup>6</sup> | MS: m/z                | 融点℃             |
|-----|----------------|------------------------|-----------------|
| 147 |                | 532 (MH <sup>+</sup> ) | 114-115         |
| 148 |                | 488 (MH <sup>+</sup> ) | 233-234         |
| 149 |                | 516 (MH <sup>+</sup> ) | 238-239<br>(分解) |

【0210】製造例150：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-シアノ-6-カルバモイルフェニル)-L-フェニルアラニン

1) 2,6-ジシアノベンゼンボロン酸(0.516 g)および無水炭酸カリウム(0.52 g)のDME/水(10 mL/0.5 mL)混合物に窒素下で、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-(トリフルオロメタンスルホニル)-L-チロシンメチルエステル(0.5 g)を加えた。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>触媒(0.1 g)を加え、混合物を80℃で5時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈、水および食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(3:1))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-シアノ-6-カルバモイルフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(325 mg)を得た。ESMS: m/z 496 (MH<sup>+</sup>)、494 (M<sup>-</sup>H)<sup>-</sup>。

2) 上記で得た生成物(150 mg)を、製造例1-5)に記載の通りLiOHを用いて加水分解して、標記化合物(0.06 g)を得た。MS: m/z 465 (MH<sup>+</sup>)。

【0211】製造例151：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジシアノフェニル)-L-フェニルアラニン

1) 2,6-ジシアノベンゼンボロン酸(0.516 g)および無水炭酸カリウム(0.2 g)のトルエン(10 mL)混合物に窒素下で、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-(トリフルオロメタンスルホニル)-L-チロシンメチルエステル(0.5 g)を加えた。Pd(PPh<sub>3</sub>)

4(0.1 g)を加え、混合物を90℃で8時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈、水および食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:1))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジシアノフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(58 mg)を得た。

2) 上記で得た生成物を製造例1-5)の記載と同様の製法で加水分解して標記化合物を得た。MS: m/z 482 (MH<sup>+</sup>)。

【0212】製造例152：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-L-フェニルアラニン(152B)およびN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(メチルスルフィニル)フェニル]-L-フェニルアラニン(152Aおよび152C)。

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(メチルチオ)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.35 g)を塩化メチレン(5 mL)に溶解した。mCPBA(50~60%, 0.255 g)を0℃に加え、混合物を0℃で2時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:3))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.125 g、ESMS: m/z 506 (MH<sup>+</sup>)、528 (M<sup>+</sup>+N

(49)

95

a)、504 ( $M^+ - 1$ )、および  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - [2 - (\text{メチルスルフィニル}) \text{フェニル}] - L - \text{フェニルアラニンメチルエステル}$  (2個のジアステレオマー混合物、0.227 mg、ESMS:  $m/z$  490 ( $MH^+$ )、512 ( $M^+ + Na$ )、488 ( $M - 1$ )<sup>-</sup>を得た。

2)  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - [2 - (\text{メチルスルホニル}) \text{フェニル}] - L - \text{フェニルアラニンメチルエステル}$ を、製造例 1-5)に記載の通り  $LiOH$ を用いて加水分解して、 $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - [2 - (\text{メチルスルホニル}) \text{フェニル}] - L - \text{フェニルアラニン}$  (152 B)を得た。ESMS:  $m/z$  492 ( $MH^+$ )、514 ( $M^+ + Na$ )、491 ( $M - H$ )<sup>-</sup>。

3)  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - [2 - (\text{メチルスルフィニル}) \text{フェニル}] - L - \text{フェニルアラニンメチルエステル}$  (2個のジアステレオマー混合物)を、製造例 1-5)に記載の通り  $LiOH$ を用いて加水分解して、 $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - [2 - (\text{メチルスルフィニル}) \text{フェニル}] - L - \text{フェニルアラニン}$  (2個のジアステレオマー混合物)を得た。混合物を塩化メチレンに溶かし、固体を濾過して集め、塩化メチレンで洗浄、乾燥して  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - [2 - (\text{メチルスルフィニル}) \text{フェニル}] - L - \text{フェニルアラニン}$  の一方のジアステレオマー (152 A) (80 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  476 ( $MH^+$ )、498 ( $M^+ + Na$ )、474 ( $M - H$ )<sup>-</sup>。

$^1H-NMR$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.41 (s, 3H)、2.97 (m, 1H)、3.2 (dd, 1H)、4.72 (m, 1H)、7.32 (m, 3H)、7.4 (m, 5H)、7.6-7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、9.15 (d, 1H)。

濾液を蒸発させ、残渣を結晶化(酢酸エチル/ヘキサン)からさせて  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - [2 - (\text{メチルスルフィニル}) \text{フェニル}] - L - \text{フェニルアラニン}$  の他方のジアステレオマー (152 C) (44 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  476 ( $MH^+$ )、498 ( $M^+ + Na$ )、474 ( $M - H$ )<sup>-</sup>。

$^1H-NMR$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.43 (s, 3H)、2.98 (m, 1H)、3.22 (m, 1H)、4.74 (m, 1H)、7.32 (m, 3H)、7.4 (m, 5H)、7.6-7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、9.15 (d, 1H)。

【0213】製造例 153:  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - (2, 6 - \text{ジメトキシ}-3 - \text{フルオロフェニル}) - L - \text{フェニルアラニン}$  (153 A) および  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - (2, 6 - \text{ジメトキシ}-3, 5 - \text{ジフルオロフェニル}) - L - \text{フェニルアラニン}$  (153 B)

1)  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - (2, 6 - \text{ジメトキシフェニル}) - L - \text{フェニルアラニンメチルエステル}$  (232 mg)を窒素下で無水アセトニトリル (10 mL)に溶解し、3, 5-ジクロロ-1-フルオロピリジ

96

ニウムトリフルオロメタンスルホン酸塩 (85%、353 mg)を加え、混合物を1日還流した。さらに3, 5-ジクロロ-1-フルオロピリジニウムトリフルオロメタンスルホン酸塩 (175 mg)を加え、混合物をさらに1日還流した。次いで混合物を濃縮し、残渣を水に溶かし、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブ TLC (溶出液、ヘキサン/酢酸エチル (5:1~2:1))精製を行なって、 $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - (2, 6 - \text{ジメトキシ}-3 - \text{フルオロフェニル}) - L - \text{フェニルアラニンメチルエステル}$  (109 mg) および  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - (2, 6 - \text{ジメトキシ}-3, 5 - \text{ジフルオロフェニル}) - L - \text{フェニルアラニンメチルエステル}$  (37 mg)を得た。

2) 上記で得た2個の生成物を製造例 1-5)の記載と同様の方法で別々に加水分解して、 $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - (2, 6 - \text{ジメトキシ}-3 - \text{フルオロフェニル}) - L - \text{フェニルアラニン}$  (153 A) (融点 228~229°C; MS:  $m/z$  492 ( $MH^+$ )) および  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - (2, 6 - \text{ジメトキシ}-3, 5 - \text{ジフルオロフェニル}) - L - \text{フェニルアラニン}$  (153 B) (融点 201~202°C; MS:  $m/z$  510 ( $MH^+$ ))を得た。

【0214】製造例 154:  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - (2, 3 - \text{メチレンジオキシ}-5 - \text{フルオロ}-6 - \text{メトキシフェニル}) - L - \text{フェニルアラニン}$  標記化合物を製造例 153の記載と同様の様式で製造した。融点 198~199°C。

【0215】製造例 155:  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - [4 - (N - \text{アリル}-N - t - \text{ブトキシカルボニルアミノ}) - 2, 6 - \text{ジメトキシフェニル}] - L - \text{フェニルアラニン}$

1) 4 - (N - アリル - N - t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2, 6 - ジメトキシベンゼンボロン酸および  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - O - (\text{トリフルオロメタンスルホニル}) - L - \text{チロシンメチルエステル}$ を製造例 7-2)の記載と同様の方法でカップリング反応させて、 $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - [4 - (N - \text{アリル}-N - t - \text{ブトキシカルボニルアミノ}) - 2, 6 - \text{ジメトキシフェニル}] - L - \text{フェニルアラニンメチルエステル}$ を得た。

2) 上記で得た生成物を製造例 1-5)の記載と同様の方法で加水分解して、標記化合物を得た。融点 138~139°C; MS:  $m/z$  629 ( $MH^+$ )。

【0216】製造例 156:  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - (4 - \text{アリルアミノ}-2, 6 - \text{ジメトキシフェニル}) - L - \text{フェニルアラニン}$

1)  $N - (2, 6 - \text{ジクロロベンゾイル}) - 4 - [4 - (N - \text{アリル}-N - t - \text{ブトキシカルボニルアミノ}) - 2, 6$

(50)

97

ージメトキシフェニル]ーLーフェニルアラニンメチルエステル(1.25g)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、TFA(10mL)を加え、混合物を窒素下室温で1.5時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を塩化メチレンに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(5:1~1:1))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-アリアルミノ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(938mg)を得た。

2)上記で得た生成物を製造例1-5)の記載と同様の方法で加水分解して、標記化合物を得た。融点262~263℃(分解); MS: m/z 529 (MH<sup>+</sup>)。

【0217】製造例157: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-アミノ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-アリアルミノ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.93g)を、窒素下でアセトニトリル/水(40mL, 84:16)に溶解した。ウィルキンソン触媒(79mg)を加え、混合物を沸騰させた。2時間後、さらに触媒(170mg)を加え、反応をさらに6時間続けた。溶媒を蒸発させ、残留の水をアセトニトリルと共蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(2:1~1:2))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-アミノ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(708mg)を得た。

2)上記で得た生成物を製造例1-5)の記載と同様の方法で加水分解して、標記化合物を得た。融点221~222℃; MS: m/z 489 (MH<sup>+</sup>)。

【0218】製造例158: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-メトキシカルボニルアミノ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

製造例64の記載と同様の製法で、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-アミノ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルと、MeSO<sub>2</sub>Clの代わりにMeOCOC1を反応させることにより、標記化合物を得た。融点235~236℃; MS: m/z 548 (MH<sup>+</sup>)。

【0219】製造例159: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-アセチルアミノ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

製造例64の記載と同様の製法で、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-アミノ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルと、MeSO<sub>2</sub>Clの代わりにMeCOC1を反応させることにより、標記化合物を得た。融点243~244℃;

98

MS: m/z 531 (MH<sup>+</sup>)。

【0220】製造例160: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[4-(3-メチルウレイド)-2,6-ジメトキシフェニル]-L-フェニルアラニン

製造例70の記載と同様の製法で、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-アミノ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルと、MeNCsの代わりにMeNCOを反応させることにより、標記化合物を得た。融点206~207℃; MS: m/z 547 (MH<sup>+</sup>)。

【0221】製造例161: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[4-[3-(2-メチルフェニル)ウレイド]-2,6-ジメトキシフェニル]-L-フェニルアラニン

製造例70の記載と同様の製法で、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-アミノ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルと、MeNCsの代わりに2-メチルフェニルイソシアネートを反応させることにより、標記化合物を得た。融点194~195℃; MS: m/z 622 (MH<sup>+</sup>)。

【0222】製造例162: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(3-メチルチオウレイド)フェニル]-L-フェニルアラニン

製造例70の記載と同様の製法で、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシ-4-アミノフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルから出発して標記化合物を製造した。MS: m/z 562 (MH<sup>+</sup>); 融点197~198℃。

【0223】製造例163: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-L-フェニルアラニン

製造例64の記載と同様の様式で、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシ-4-アミノフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルから出発して標記化合物を得た。MS: m/z 567 (MH<sup>+</sup>); 融点154~155℃。

【0224】製造例164: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(ジメチルアミノ)フェニル]-L-フェニルアラニン

製造例27の記載と同様の様式で、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシ-4-アミノフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルから出発して標記化合物を得た。MS: m/z 517 (MH<sup>+</sup>)。

【0225】製造例165: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-メチルカルバモイル-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) 4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2,6-ジメトキシベンゼンボロン酸をN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-(トリフルオロメタンシルホニル)-L-

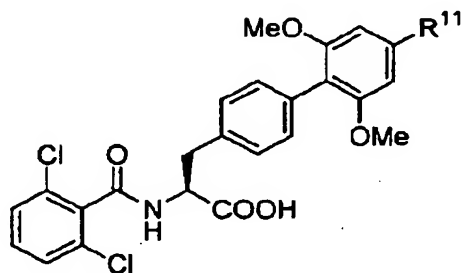
(51)

99

チロシンメチルエステルと、製造例7-2)の記載と同様の様式で反応させて、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2,6-ジメトキシフェニル]-L-フェニルアラニンメチルエステルを得た。

2)上記で得た生成物をTHF(60mL)に溶解し、5%塩酸(3.0mL)を該溶液に加えた。混合物を窒素下室温で3時間攪拌した。混合物を蒸発させ、水(50mL)を該残渣に加えた。混合物を塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(2:1~1:1))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-ホルミル-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(2.06g)を得た。

\*



| 製造例 | R <sup>11</sup>  | m/z<br>MH <sup>+</sup> | 融点℃     |
|-----|--|------------------------|---------|
| 166 | -CONMe <sub>2</sub>  | 545                    | 219-221 |
| 167 | -CONHBn  | 607                    | 153-154 |
| 168 | -CONH-i-Pr   | 559                    | 261-262 |
| 169 | -CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH                          | 575                    | 222-223 |
| 170 | -CO-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="435 680 495 710"/>-Me | 614                    | 234-235 |
| 171 | -CONH<img alt="morpholine ring" data-bbox="435 715 530 740"/>    | 630                    | 268-269 |

【0228】製造例172:N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-カルボキシ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン  
N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-カルボキシ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルを製造例1-5)の記載と同様の製法で加水分解して、標記化合物を得た。MS:m/z 517(MH<sup>+</sup>);融点277~278℃。

【0229】製造例173:N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[4-(メタンスルホニル)カルボニル-2,6-ジメトキシフェニル]-L-フェニルアラニン  
製造例61の記載と同様の製法で、N-(2,6-ジクロ

100

\*3)上記で得た生成物を、製造例52-1)の記載と同様の製法で酸化して、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-カルボキシ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルを得た。

4)上記で得た生成物を製造例53の記載と同様の製法でメチルアミンと反応させて、標記化合物を得た。MS:m/z 531(MH<sup>+</sup>);融点251-252℃。

【0226】以下の化合物(製造例166~171)を、製造例53の記載と同様の方法で、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-カルボキシ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルおよび適当なアミンを用いて製造した。

【0227】

【表14】

ロベンゾイル)-4-(4-カルボキシ-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルを用いて、標記化合物を得た。MS:m/z 595(MH<sup>+</sup>);融点277~278℃。

【0230】製造例174:N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシ-3-メトキシメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1)2,6-ジメトキシ-3-メトキシメトキシベンゼンボロン酸およびN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-(トリフルオロメタンスルホニル)-L-チロシンメチルエステルを、製造例7-2)の記載と同様の方法でカップリング反応させて、N-(2,6-ジクロロベンゾ

(52)

101

ル) - 4 - (2, 6 - ジメトキシ - 3 - メトキシメトキシフェニル) - L - フェニルアラニンメチルエステルを得た。

2) 上記で得た生成物を製造例 7 - 3) の記載と同様の製法に従って加水分解して、標記化合物を得た。MS :  $m/z$  534 ( $MH^+$ ) ; 融点 156 ~ 157 °C。

【0231】製造例 175 : N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 4 - (2, 6 - ジメトキシ - 3 - ヒドロキシフェニル) - L - フェニルアラニン

1) N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 4 - (2, 6 - ジメトキシ - 3 - メトキシメトキシフェニル) - L - フェニルアラニンメチルエステル (165 mg) をメタノール (5 mL) に溶解し、塩酸の 4 M ジオキサン溶液 (1 mL) を該混合物に加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を水 (40 mL) に溶かし、塩化メチレンで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブ TLC (溶出液、ヘキサン/酢酸エチル (3 : 1 ~ 1 : 1)) 精製を行なって、N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 4 - (2, 6 - ジメトキシ - 3 - ヒドロキシフェニル) - L - フェニルアラニンメチルエステル (145 mg) を得た。

2) 上記で得た生成物を製造例 1 - 5) の記載と同様の製法で加水分解して、標記化合物を得た。融点 164 ~ 165 °C ; MS :  $m/z$  490 ( $MH^+$ )。

【0232】製造例 176 : N - [2 - クロロ - 4 - (t - ブトキシカルボニル) ベンゾイル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニン

1) 2 - クロロ - 4 - (t - ブトキシカルボニル) 安息香酸を 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニンメチルエステル (製造例 1 - 3) 由来の遊離アミン) と、製造例 2 - 1) の記載と同様の製法を用いてカップリング反応させて、N - [2 - クロロ - 4 - (t - ブトキシカルボニル) ベンゾイル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニンメチルエステル (0.332 g) を得た。

3) 上記で得た生成物 (19.8 mg) を製造例 1 - 5) の記載と同様の方法で加水分解して、標記化合物 (17.5 mg) を得た。MS :  $(m/z)$  508 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0233】製造例 177 : N - [2 - クロロ - 4 - カルボキシベンゾイル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニン

1) N - [2 - クロロ - 4 - (t - ブトキシカルボニル) ベンゾイル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニンメチルエステル (305 mg) を窒素下無水塩化メチレン (2 mL) に溶解し、TFA (2 mL) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌して、N - [2 - クロロ - 4 - カルボキシベンゾイル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニンメチルエステル (315 mg) を得た。

102

2) 次いで、上記で得た生成物 (48.6 mg) を製造例 1 - 5) の記載と同様の製法で加水分解して、N - [2 - クロロ - 4 - カルボキシベンゾイル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニン (42.9 mg) を得た。MS :  $(m/z)$  452 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0234】製造例 178 : N - [2 - クロロ - 4 - カルバモイルベンゾイル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニン

標記化合物を、N - [2 - クロロ - 4 - カルボキシベンゾイル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニンメチルエステルから、製造例 60 の記載と同様の製法を用いて製造した。MS :  $(m/z)$  451 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0235】製造例 179 : N - [2 - クロロ - 4 - [N - (メタンスルホニル) カルバモイル] - ベンゾイル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニン

標記化合物を、N - [2 - クロロ - 4 - カルボキシベンゾイル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニンメチルエステルから、製造例 61 の記載と同様の製法を用いて製造した。MS :  $(m/z)$  529 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0236】製造例 180 : N - [2 - クロロ - 5 - [(トリフルオロメタンスルホニル) アミノ] ベンゾイル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニン  
製造例 62 のカップリング工程の際の 2 - クロロ - 4 - ニトロベンゾイルクロリドを 2 - クロロ - 5 - ニトロベンゾイルクロリドで置き換える以外は、製造例 62、63、64 および 65 の記載と同様の製法で、標記化合物を製造した。MS :  $(m/z)$  555 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0237】製造例 181 : N - [2 - クロロ - 3 - [(トリフルオロメタンスルホニル) アミノ] ベンゾイル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニン  
製造例 62 のカップリング工程の際の 2 - クロロ - 4 - ニトロベンゾイルクロリドを 2 - クロロ - 3 - ニトロベンゾイルクロリドで置き換える以外は、製造例 62、63、64 および 65 の記載と同様の製法で、標記化合物を製造した。MS :  $(m/z)$  555 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0238】製造例 182 : N - [2, 6 - ジクロロ - 4 - [(トリフルオロメタンスルホニル) アミノ] ベンゾイル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニン

製造例 62 のカップリング工程の際に 2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロ安息香酸 (米国特許第 3, 423, 475 号) を使用する点を除いては、製造例 62、63、64 および 65 の記載と同様の製法を連続して行なうことで、標記化合物を得た。MS :  $(m/z)$  589 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0239】製造例 183 : N - [2 - クロロ - 4 - [(トリフルオロメタンスルホニル) アミノ] ベンゾイル] - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - L - フェニルアラニン

50

(53)

103

4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルを4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルで置き換える以外は、製造例62、63、64および65の記載と同様の製法を連続して行なうことで、標記化合物を製造した。MS: (m/z) 585 (M-H)<sup>-</sup>。

【0240】製造例184: N-[2,6-ジクロロ-4-[(トリフルオロメタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

塩化2,6-ジクロロベンゾイルを2,6-ジクロロ-4-ニトロベンゾイルクロリドに、および4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルを4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルに置き換える以外は、製造例62、63、64および65の記載と同様の製法を連続して行なうことで標記化合物を製造した。MS: (m/z) 619 (M-H)<sup>-</sup>。

【0241】製造例185: N-[2-クロロ-6-[(トリフルオロメタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン  
製造例62のカップリング工程の際に2-アミノ-6-クロロ安息香酸を使用する以外は、製造例62、63、64および65の記載と同様の製法で、標記化合物を得た。MS: (m/z) 555 (M-H)<sup>-</sup>。

【0242】製造例186: N-[2-クロロ-3-[(トリフルオロメタンスルホニル)アミノ]ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-D-フェニルアラニン  
4-(2-メトキシフェニル)-D-フェニルアラニンメチルエステルから出発して、製造例62、63、64および65の記載と同様の製法で、標記化合物を得た。MS: (m/z) 555 (M-H)<sup>-</sup>。

【0243】以下の化合物(製造例187~193)を、MeSO<sub>2</sub>C1を必要な塩化アリールスルホニルに置き換える以外は、製造例62、63、64および65の記載と同様の製法で製造した。

【0244】製造例187: N-[2-クロロ-4-[[4-(トリフルオロメチルフェニル)スルホニル]アミノ]ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン; ESMS: m/z 655 (M<sup>+</sup>+Na), 633 (MH<sup>+</sup>), 631 (M-H)<sup>-</sup>。

【0245】製造例188: N-[2-クロロ-4-(トシルアミノ)ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン; ESMS: m/z 601 (M<sup>+</sup>+Na), 579 (MH<sup>+</sup>), 577 (M-H)<sup>-</sup>。

【0246】製造例189: N-[2-クロロ-4-[[4-(フルオロフェニル)スルホニル]アミノ]ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン; ESMS: m/z 605 (M<sup>+</sup>+Na), 583 (MH<sup>+</sup>), 581 (M-H)<sup>-</sup>。

104

【0247】製造例190: N-[2-クロロ-4-[[4-(2-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン; ESMS: m/z 617 (M<sup>+</sup>+Na), 595 (MH<sup>+</sup>), 593 (M-H)<sup>-</sup>。

【0248】製造例191: N-[2-クロロ-4-[(2-チエニルスルホニル)アミノ]ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン; ESMS: m/z 593 (M<sup>+</sup>+Na), 571 (MH<sup>+</sup>), 569 (M-H)<sup>-</sup>。

【0249】製造例192: N-[2-クロロ-4-[[4-(2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン; ESMS: m/z 601 (M<sup>+</sup>+Na), 579 (MH<sup>+</sup>), 577 (M-H)<sup>-</sup>。

【0250】製造例193: N-[2,6-ジクロロ-4-[(2-チエニルスルホニル)アミノ]ベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン; 融点141~142℃。ESMS: m/z 635 (MH<sup>+</sup>)。

【0251】製造例194: N-[4-(3-ベンジルチオウレイド)-2-クロロベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(4-アミノ-2-クロロベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン(57mg)のDMF(1.5mL)溶液を、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(28mg)のDMF(1mL)溶液に窒素下0℃で2.5時間かけて加えた。次いで、混合物を室温までゆっくりと昇温させ、さらに2時間攪拌した。ベンジルアミン(21μL)を加え、生じた混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶かし、1N 塩酸および水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、塩化メチレン/メタノール/Et<sub>3</sub>N(100:1:1))精製を行なって、固体を得た。該固体を塩化メチレンに溶かし、1N 塩酸で洗浄、乾燥および蒸発させて、N-[4-(3-ベンジルチオウレイド)-2-クロロベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(42mg)を得た。

2) 上記で得た生成物を、製造例1-5)の記載と同様の製法で加水分解して標記化合物(26.9mg)を得た。ESMS: m/z 572 (M<sup>+</sup>-1)。

【0252】メチルイソチオシアネートを適当なイソチオシアネート化合物に置き換える以外は、製造例70の記載と同様な様式で、以下の化合物(製造例195~198)を製造した。

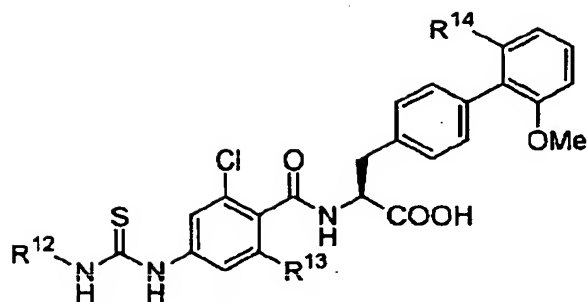
【0253】

【表15】

(54)

105

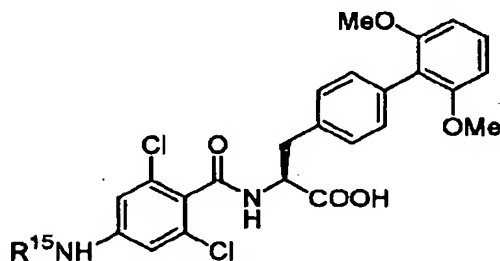
106



| 製造例 | R <sup>12</sup> | R <sup>13</sup> | R <sup>14</sup> | MS: m/z                 | 融点℃     |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|---------|
| 195 | i-Pr            | H               | H               | 524 (M-H) <sup>-</sup>  |         |
| 196 | Et              | H               | H               | 510 (M-H) <sup>-</sup>  | 155-156 |
| 197 | Ph              | H               | H               | 558 (M-H) <sup>-</sup>  | 145-146 |
| 198 | Me              | Cl              | -OMe            | 546 (M-OH) <sup>+</sup> | 189-190 |

【0254】以下の化合物(製造例199~204)を、  
製造例64、69または70の記載と同様の様式で製造  
した。

\* 【0255】  
20 【表16】  
\*



| 製造例 | R <sup>15</sup>                        | m/z MH <sup>+</sup> | 融点℃     |
|-----|--|---------------------|---------|
| 199 | Ac                                     | 531                 | 227-229 |
| 200 | EtOCO                                  | 561                 | 185-187 |
| 201 | MeOCO                                  | 547                 | 147-149 |
| 202 | 2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NHCO | 622                 | 182-184 |
| 203 | MeNHCO                                 | 546                 | 110-112 |
| 204 | H <sub>2</sub> NCO                     | 532                 | 220-221 |

【0256】製造例205：N-(4-ウレイド-2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(3-カルバモイル-2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン  
標記化合物を、製造例69の記載と同様の製法を用いて製造した。ESMS：m/z 575 (MH<sup>+</sup>)。融点217~219℃。

【0257】製造例206：N-(4-アミノ-2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

ル)-L-フェニルアラニン

標記化合物を、製造例63の記載と同様の様式で製造した。ESMS：m/z 489 (MH<sup>+</sup>)。融点221~222℃(分解)。以下の化合物(製造例207~208)を、製造例2の記載と同様の方法で製造した。

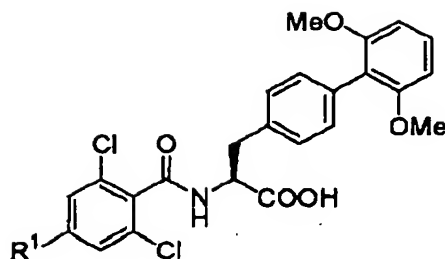
【0258】

【表17】

(55)

107

108



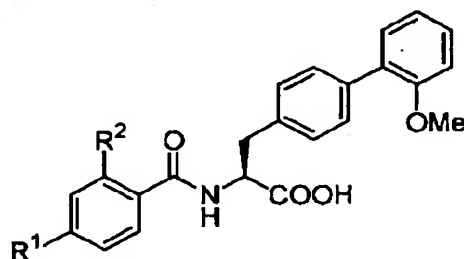
| 製造例 | R¹ | m/z MH⁺ | 融点℃     |
|-----|----|---------|---------|
| 207 | Br | 554     | 184-185 |
| 208 | OH | 490     | 252-253 |

【0259】塩化2,6-ジクロロベンゾイルおよび(S)-2-フェニルプロピオン酸を必要な塩化ベンゾイルおよび安息香酸に置き換える以外は、製造例1および2の記載と同様の様式で以下の化合物(製造例209～\*

\*212)を製造した。

【0260】

【表18】



| 製造例 | R¹     | R² | m/z MH⁺ | 融点℃   |
|-----|--------|----|---------|-------|
| 209 | OH     | Cl | 426     |       |
| 210 | H₂NSO₂ | H  | 455     |       |
| 211 | MeSO₂  | Cl | 488     |       |
| 212 | Br     | Cl | 490     | 62-63 |

【0261】製造例213：N-[2-(2,6-ジクロロフェニル)プロピオン酸メチルエステル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) (2,6-ジクロロフェニル)酢酸(2.55g)を無水メタノール(60mL)に溶解し、HCl(ガス)を該混合物に通気し、生じた溶液を室温で18時間攪拌した。次いで溶媒を蒸発させて、(2,6-ジクロロフェニル)酢酸メチルエステル(2.7g)を得た。

2) LDA(2M ヘプタン/THF/エチルベンゼン溶液)を無水THF(10mL)に加え、混合物を窒素下-78℃にまで冷却した。上記で得た生成物(1.1g)を滴下し、混合物を-78℃で30分間攪拌した。MeI(0.467mL)を加え、混合物を室温まで昇温させ、終夜攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチル(75mL)で溶かし、1N 塩酸、水および食塩水で順次洗浄した。混合物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾

過、蒸発して2-(2,6-ジクロロフェニル)プロピオン酸メチルエステル(1.11g)を得た。

3) 上記で得た生成物をTHF/メタノール/トルエン(65mL、1:1:1)に溶解し、1M KOH(9.18mL)を加えた。混合物を室温で6時間攪拌し、50℃まで加熱し、終夜攪拌した。エタノール(5mL)を加え、混合物を60℃で6時間攪拌し、終夜還流した。混合物を濃縮し、水(60mL)で溶かし、1N 塩酸でpH<2に酸性化した。生成物を濾過して集め、2-(2,6-ジクロロフェニル)プロピオン酸(0.84g)を得た。

4) 上記で得た生成物を4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルと製造例2の記載と同様の製法でカップリング反応させ、LiOHを用いて加水分解して、標記化合物を得た。ESMS：m/z 472(MH⁺)。融点109～110℃。

(56)

109

以下の化合物(製造例214~217)を製造例4の記載と同様の製法で製造した。

【0262】製造例214: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ホルミル-3-チエニル)-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  470 ( $M^+ + Na$ ), 448 ( $MH^+$ ), 446 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0263】製造例215: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(5-アセチル-2-チエニル)-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  484 ( $M^+ + Na$ ), 462 ( $MH^+$ ), 460 ( $M-H$ )<sup>-</sup>、融点194~195℃。

【0264】製造例216: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル)-2,6-ジメトキフェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  433 ( $MH^+$ )、融点118.7℃。

【0265】製造例217: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(4-ピリジル)-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  415 ( $MH^+$ )。

【0266】製造例218: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ヒドロキシメチル-3-チエニル)-L-フェニルアラニン

標記化合物を、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-ホルミル-3-チエニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルをNaBH<sub>4</sub>還元し、続いて製造例50に記載の通り加水分解することにより製造した。ESMS:  $m/z$  472 ( $M^+ + Na$ ), 448 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0267】製造例219: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-シアノ-3-チエニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-(トリフルオロメタンスルホニル)-L-チロシンメチルエステル(361mg)、トリメチル(2-シアノ-3-チエニル)スズ(393mg)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(42mg)およびLiCl(93mg)のジオキサン(8mL)混合物を窒素下100℃で38時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、10%NH<sub>4</sub>Cl水溶液(6mL)で処理した。室温で1時間攪拌後、混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を併せて、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-シアノ-3-チエニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(126mg)を得た。ESMS:  $m/z$  481 ( $M^+ + Na$ ), 459 ( $MH^+$ ), 457 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

2) 上記で得た生成物を製造例1-5)に記載の通りLiOHで加水分解して、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-シアノ-3-チエニル)-L-フェニルアラニン(110mg)を得た。ESMS:  $m/z$  467 ( $M^+ + Na$ ), 445 ( $MH^+$ ), 443 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

110

以下の化合物(製造例220~226)を、製造例32の記載と同様の様式で製造した。

【0268】製造例220: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(3-チエニルメトキシ)フェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  584 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0269】製造例221: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(2,6-ジクロロフェニル)メトキシ]フェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  672 ( $M^+ + Na$ ), 648 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0270】製造例222: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  556 ( $M^+ + Na$ ), 534 ( $MH^+$ ), 532 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0271】製造例223: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  561 ( $MH^+$ )。

【0272】製造例224: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(3-イソプロポキシフェニル)-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  494 ( $M^+ + Na$ ), 472 ( $MH^+$ ), 470 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0273】製造例225: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-イソプロポキシフェニル)-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  494 ( $M^+ + Na$ ), 472 ( $MH^+$ ), 470 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0274】製造例226: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2-イソプロピルオキシ-6-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  524 ( $M^+ + Na$ ), 500 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0275】製造例227: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[6-メトキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) 6-メトキシ-2-メトキシメトキシベンゼンボロン酸(1.92g)をN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-(トリフルオロメタンスルホニル)-L-チロシンエチルエステルと製造例5-3)と同様の製法でカップリング反応させて、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(6-メトキシ-2-メトキシメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.942mg)を得た。ESMS:  $m/z$  532 ( $MH^+$ ), 530 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

2) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(6-メトキシ-2-メトキシメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(938mg)のエタノール(25mL)溶液に、塩酸(4Nジオキサン溶液、5mL)を加え、次いで混合物を窒素下室温で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で洗浄し、

(57)

111

硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:2))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(6-メトキシ-2-ヒドロキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(795 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  488 ( $MH^+$ )、486 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

3) 上記で得た生成物(256 mg)、2-ブロモエチルアセテート(271 mg)および炭酸カリウム(217 mg)のDMF(5 mL)混合物を窒素下60℃で15時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:5~1:3))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[6-メトキシ-2-(2-アセトキシエトキシ)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル(203 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  574 ( $MH^+$ )、572 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

\* 4) 上記で得た生成物(196 mg)を製造例1-5)に記載の通り、LiOH(29 mg)を用いて加水分解した。粗物質を塩化メチレン/酢酸エチル/ヘキサンから結晶化して標記化合物(145 mg)を得た。融点158~159℃; ESMS:  $m/z$  526 ( $M^+ + Na$ )、504 ( $MH^+$ )、502 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

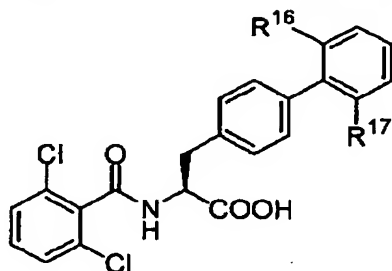
【0276】製造例228: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[6-メトキシ-2-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-L-フェニルアラニン

10 標記化合物を、2-ブロモエチルアセテートを2-フルオロエチルプロミドに置き換える以外は製造例227と同様の方法で製造した。融点206~207℃; ESMS:  $m/z$  506 ( $MH^+$ )。

以下の化合物(製造例229-232)を、製造例227の記載と同様の製法で、必要なベンゼンボロン酸を用いて製造した。

【0277】

【表19】



| 製造例 | R <sup>16</sup>  | R <sup>17</sup>                      | $m/z$ ( $MH^+$ ) | 融点℃     |
|-----|--|--------------------------------------|------------------|---------|
| 229 | -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                               | -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | 534              | 124-125 |
| 230 | -OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                                  | -OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>    | 610              | 93-94   |
| 231 | -OCH <sub>2</sub> CN   | -OCH <sub>2</sub> CN                 | 524              | 175-176 |
| 232 | -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -OH                                  | 517              | 168-169 |

【0278】以下の化合物(製造例233-241)を、製造例228の記載と同様の製法で、必要なベンゼンボロン酸を用いて製造した。

【0279】製造例233: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,3-メチレンジオキシ-6-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-L-フェニルアラニン; 融点167~168℃; ESMS:  $m/z$  532 ( $MH^+$ )。

【0280】製造例234: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,3-メチレンジオキシ-6-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  545 ( $MH^+$ )、543 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0281】製造例235: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,3-メチレンジオキシ-6-(メトキシメトキシ)フェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  518 ( $MH^+$ )、516 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

S:  $m/z$  518 ( $MH^+$ )、516 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0282】製造例236: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,3-メチレンジオキシ-6-ヒドロキシフェニル)-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  474 ( $MH^+$ )。

【0283】製造例237: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,3-メチレンジオキシ-6-エトキシフェニル)-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  502 ( $MH^+$ )。

【0284】製造例238: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,3-メチレンジオキシ-6-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  518 ( $MH^+$ )、516 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

【0285】製造例239: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,3-メチレンジオキシ-6-(シアノ

(58)

113

メトキシ)フェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  513 ( $MH^+$ ).

【0286】製造例240: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,3-メチレンジオキシ-6-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  488 ( $MH^+$ ).

【0287】製造例241: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,3-エチレンジオキシ-6-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン; ESMS:  $m/z$  502 ( $MH^+$ ); 融点218℃.

【0288】製造例242: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニン

1) 2,6-ジメトキシ-4-[(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]ベンゼンボロン酸(5.2 g)、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-ブロモ-L-フェニルアラニンエチルエステル(1.71 g)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.44 g)および炭酸カリウム(1.59 g)のDMF/水(20 mL/0.5 mL)混合物を窒素下80℃で24時間加熱した。混合物をワークアップし、製造例8-3と同様の製法で精製して、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル(2.9 g)を得た。ESMS:  $m/z$  770 ( $MH^+$ ).

2) 上記で得た生成物(2.9 g)のTHF(10 mL)の氷冷溶液に、窒素下でフッ化テトラブチルアンモニウム(4.45 mL、1 M THF溶液)を加え、混合物を2時間攪拌した。THFを蒸発させ、残渣をプレパラティブTLC(溶出液、ヘキサン~50%ヘキサン/酢酸エチル)精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイ

114

ル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル(1.86 g)を得た。ESMS:  $m/z$  532 ( $MH^+$ ).

3) 上記で得た生成物(1.8 g)、CBr<sub>4</sub>(2.25 g)、Ph<sub>3</sub>P(1.78 g)の塩化メチレン(20 mL)混合物を0℃で終夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン~10%ヘキサン/酢酸エチル)精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(プロモメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.9 g)を得た。ESMS:  $m/z$  596 ( $MH^+$ ).

4) 上記で得た生成物(0.15 g)およびMeNH<sub>2</sub>(2 M THF溶液、0.8 mL)の塩化メチレン(3 mL)混合物を室温で4時間攪拌した。粗混合物をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、塩化メチレン/エタノール(9.5:5)、数滴のNH<sub>4</sub>OHと併せて)精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル(45 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  545 ( $MH^+$ ).

5) 上記で得た生成物(0.093 g)を製造例1-5)に記載の通りLiOH(2 N溶液、0.175 mL)を用いて加水分解して、標記化合物(75 mg)を得た。融点274℃; ESMS:  $m/z$  517 ( $MH^+$ ).

MeNH<sub>2</sub>を必要なアミンに置き換える以外は、製造例242に記載と類似の様式で以下の化合物(製造例243~252)を製造した。

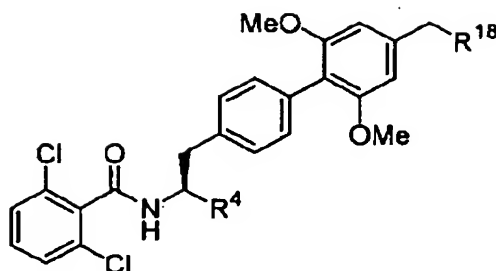
【0289】

30 【表20】

(59)

115

116



| 製造例 | R <sup>4</sup> | R <sup>18</sup>  | 物理恒数  |
|-----|----------------|--|---|
| 243 | -COOH          |  | MS: m/z 557 (MH <sup>+</sup> )  |
| 244 | -COOH          |  | MS: m/z 629 (MH <sup>+</sup> )  |
| 245 | -COOH          |  | MS: m/z 601 (MH <sup>+</sup> )  |
| 246 | -COOH          | -NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                    | MS: m/z 547 (MH <sup>+</sup> )  |
| 247 | -COOH          | -N(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub> | MS: m/z 588 (MH <sup>+</sup> )  |
| 248 | -COOH          |  | MS: m/z 586 (MH <sup>+</sup> )  |
| 249 | -COOEt         |  | MS: 614 (MH <sup>+</sup> )<br>融点 148-150.5℃<br>2 塩酸塩:<br>融点 235 °C (分解) |
| 250 | -COOH          |  | MS: m/z 616 (MH <sup>+</sup> )  |
| 251 | -COOH          |  | MS: m/z 614 (MH <sup>+</sup> )  |
| 252 | -COOH          |  | MS: m/z 614 (MH <sup>+</sup> )  |

【0290】製造例253: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(チオモルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) 2,6-ジメトキシ-4-(チオモルホリノメチル)ベンゼンボロン酸(1.1 g)、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-プロモ-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.71 g)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.0 g)および炭酸カリウム(1.00 g)のDME/水(10 mL/0.5 mL)混合物を、窒素下80℃で6時間加熱した。混合物をワークアップし、製造例8-3)に記載の製法に従って精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(チオモルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.15 g)を得た。融点86~89℃; ESMS: m/z 616 (MH<sup>+</sup>)、塩酸塩: 融点204~205℃。

2) 上記で得た生成物(0.15 g)を製造例1-5)に記

載の通りLiOHを用いて加水分解して、標記化合物(120 mg)を得た。ESMS: m/z 588 (MH<sup>+</sup>)。以下の化合物(製造例254~261)を、製造例242または253の記載と同様の様式で、必要な出発物質から製造した。

40 【0291】製造例254: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(ジエチルアミノ)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS: m/z 559 (MH<sup>+</sup>)。

【0292】製造例255: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS: m/z 531 (MH<sup>+</sup>)。

50 【0293】製造例256: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(ピペリジノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS: m/

(60)

117

z 571 (MH<sup>+</sup>).

【0294】製造例257: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(モルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS: m/z 573 (MH<sup>+</sup>).

製造例258: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニン; ESMS: m/z 662 (MH<sup>+</sup>).

【0295】製造例259: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル・塩酸塩; ESMS: m/z 560 (MH<sup>+</sup>); 融点146.5℃.

【0296】製造例260: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(ピペリジノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル・塩酸塩; ESMS: m/z 600 (MH<sup>+</sup>); 融点205.5℃.

【0297】製造例261: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(モルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル・塩酸塩; ESMS: m/z 601 (MH<sup>+</sup>); 融点177.5℃.

【0298】製造例262: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(1-ピペラジニル)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(4-t-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステルを、2,6-ジメトキシ-4-(チオモルホリノメチル)ベンゼンボロン酸を2,6-ジメトキシ-4-[(4-t-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゼンボロン酸に置き換える以外は製造例253の記載と同様の方法で得た。

2) 上記で得た生成物(0.09g)の塩化メチレン/TF A(5mL/3mL)溶液を室温で3時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分配した。酢酸エチル層を水洗し、乾燥、蒸発させてN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[(1-ピペラジニル)メチル]フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル(70mg)を得た。ESMS: m/z 600 (MH<sup>+</sup>).

3) 上記で得た生成物を製造例1-5)の記載と同様の方法で加水分解して、標記化合物(50mg)を得た。ESMS: m/z 572 (MH<sup>+</sup>).

【0299】製造例263: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(チオモルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンS-オキシド(263B)およびN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-

118

-4-[2,6-ジメトキシ-4-(チオモルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンS,S-ジオキシド(263B)

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(チオモルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.1g)の塩化メチレン(3mL)溶液に窒素下-10℃で、mCPBA(40mg)を加え、混合物を2時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥、蒸発させ、プレパラティブTLC精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(チオモルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステルS-オキシド(49mg; ESMS: m/z 633 (MH<sup>+</sup>))およびN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(チオモルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステルS,S-ジオキシド(10mg; ESMS: m/z 649 (MH<sup>+</sup>))を得た。

2) 上記で得た2生成物を製造例1-5)の記載と同様の方法で別々に加水分解して、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(チオモルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンS-オキシド(17mg, 融点162.8℃, ESMS: m/z 605 (MH<sup>+</sup>))およびN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(チオモルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンS,S-ジオキシド(7mg; 融点230℃(分解), ESMS: m/z 649 (MH<sup>+</sup>))を得た。

【0300】製造例264: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル]-L-フェニルアラニン

1) 2,6-ジメトキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンボロン酸をN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-プロモ-L-フェニルアラニンエチルエステルと製造例8-3)に記載の製法に従ってカップリング反応させて、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル(1.3g)を得た。ESMS: m/z 546 (MH<sup>+</sup>).

2) 上記で得た生成物(1.25g)を塩化メチレンに溶解し、Ph<sub>3</sub>P(907mg)を加え、次いで溶液を0℃にまで冷却した。CBr<sub>4</sub>(1.14g)を該混合物に加え、混合物を0℃で2時間攪拌した。混合物を水/酢酸エチル(各20mL)で分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。有機層を併せて硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(3:7))精製を行なって、N-(2,6-ジクロ

(61)

119

ロベンゾイル) - 4 - [2, 6 - ジメトキシ - 4 - (2 - ブロモエチル) フェニル] - L - フェニルアラニンエチルエステル (1.1 g) を得た。ESMS:  $m/z$  610 ( $M^+$ )。

3) 上記で得た生成物 (200 mg) を塩化メチレン (3 mL) に溶解し、N - メチルピペラジン (0.11 mL) を加えた。混合物を室温で 40 時間攪拌し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、塩化メチレン/エタノール (96:4)) 精製を行なって、N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 4 - [2, 6 - ジメトキシ - 4 - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチル] フェニル] - L - フェニルアラニンエチルエステル (113 mg) を得た。ESMS:  $m/z$  628 ( $M^+$ )。

4) 上記で得た生成物を製造例 1 - 5) に記載の通り LiOH を用いて加水分解して、N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 4 - [2, 6 - ジメトキシ - 4 - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) エチル] フェニル] - L - フェニルアラニンを得た。融点 178.9℃。ESMS:  $m/z$  600 ( $M^+$ )。

【0301】製造例 265: N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 4 - [2, 6 - ジメトキシ - 4 - (2 - ピペリジノエチル) フェニル] - L - フェニルアラニン  
N - メチルピペラジンをピペリジンに置き換える以外は、製造例 264 の記載と同様の様式で標記化合物を合成した。融点 194.9℃。ESMS:  $m/z$  585 ( $M^+$ )。

【0302】製造例 266: N - (2, 6 - ジクロロチオベンゾイル) - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - L - フェニルアラニン

1) N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - L - フェニルアラニンメチルエステル (0.25 g) およびローエッセン試薬 (2, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1, 3 - ジチア - 2, 4 - ジホスフェタン - 2, 4 - ジスルフィド; 0.21 g) のキシレン (10 mL) 混合物を終夜還流した。混合物を約 50℃ まで冷却し、水 (15 mL) を加え、2 時間還流した。混合物を室温で終夜攪拌し、蒸発させた。残渣を酢酸エチルと水で分配した。酢酸エチル層を水洗し、乾燥、蒸発させて、N - (2, 6 - ジクロロチオベンゾイル) - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - L - フェニルアラニンメチルエステル (0.25 g) を得た。ESMS:  $m/z$  504 ( $M^+$ )。

2) 上記で得た生成物を製造例 1 - 5) に記載の通り LiOH を用いて加水分解した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、塩化メチレン/メタノール (95:5) ~ 塩化メチレン/メタノール/AcOH (95:5:0.1)) 精製を行なって、標記化合物 (25 mg) を得た。融点 180.4℃、ESMS:  $m/z$  490 ( $M^+$ )。

【0303】製造例 267: N - (2, 6 - ジクロロベン

120

ゾイル) - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - L - フェニルアラニン N - (メチルスルホニル) アミド

1) N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - L - フェニルアラニン (0.1 g) の THF (5 mL) 溶液に窒素下 0℃ で、塩化オキサリル (0.055 mL)、続いて DMF 1 滴を加えた。溶液を 0℃ で 2 時間、続いて室温で 2 時間攪拌した。THF を蒸発させ、新しい THF (5 mL) を加え、溶液を再度蒸発させた。本工程をさらにもう 1 回繰り返し、残渣を真空乾燥して N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - L - フェニルアラニルクロリドを得た。

2) 上記で得た生成物の THF (10 mL) 溶液に MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (0.0292 g)、続いて DBU (0.035 mL) を加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌し、2 時間加熱還流した。混合物を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液、塩化メチレン ~ 3% 塩化メチレン/メタノール) 精製、および塩化メチレン/ジエチルエーテルから再結晶を行なって、標記化合物 (25 mg) を得た。ESMS:  $m/z$  551 ( $M^+$ )。

【0304】製造例 268: N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - L - フェニルアラニン N - ヒドロキシアミド

炭酸水素ナトリウム (0.21 g) を NH<sub>2</sub>OH・塩酸塩 (0.14 g) の THF/水 (各 5 mL) 溶液に 0℃ で加え、混合物を 1/2 時間攪拌した。N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - L - フェニルアラニルクロリド (0.1 g) の THF (5 mL) 溶液を該混合物に 0℃ で加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で分配した。酢酸エチル層を 1 N 塩酸および食塩水で順次洗浄し、乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブ TLC (溶出液、8% 塩化メチレン/メタノール) 精製を行なって、標記化合物 (27 mg) を得た。ESMS:  $m/z$  489 ( $M^+$ )。

【0305】製造例 269: N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニン N - ヒドロキシアミド

1) N - (2, 6 - ジクロロベンゾイル) - 4 - (2 - メトキシフェニル) - L - フェニルアラニン (0.098 g) および t - ブチルヒドロキシルアミン (0.047 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、BOP 試薬 (0.17 g)、続いて DIEA (0.1 mL) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (30 mL) に溶解した。酢酸エチル溶液を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和 LiCl で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルプレパラティブ TLC (溶出液、ヘキサン/酢酸エチル/塩化メチレン (6:1:1)) 精製および塩化メチレン/ヘキサンから再結晶を行なって、N - (2, 6 - ジクロロ

(62)

121

ベンゾイル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンN-(t-ブチル)-N-ヒドロキシアミド(74 mg)を得た。ESMS: m/z 515 (MH<sup>+</sup>)。

2) 上記で得た生成物(0.030 g)の塩化メチレン/TF A(各3 mL)溶液を室温で72時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、塩化メチレン~5%塩化メチレン/メタノール)精製を行なって、標記化合物(10 mg)を得た。ESMS: m/z 459 (MH<sup>+</sup>)。

【0306】製造例270: (1S)-N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-2-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)フェニル]-1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチルアミン

標記化合物をJ. Med. Chem., 41, 1513-1518, 1998に記載の製法に従って製造した。

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン(0.17 g)、HOBT(0.08 g)、DIEA(0.19 mL)および2-シアノエチルアミン(0.03 mL)のDMF(5 mL)溶液を窒素下室温で攪拌した。10分後、EDC(0.14 g)を加え、混合物を窒素下室温で攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で順次洗浄し、乾燥、蒸発させて、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンN-(2-シアノエチル)アミド(0.17 g)を得た。ESMS: m/z 526 (MH<sup>+</sup>)。

2) Ph<sub>3</sub>P(0.21 g)を上記で得た生成物(0.17 g)のアセトニトリル(10 mL)溶液に加えた。混合物を0℃まで冷却し、DIAD(0.16 mL)およびTMSN<sub>3</sub>(0.11 mL)を加えた。混合物を室温まで昇温させ、40℃で1時間加熱し、室温まで冷却、終夜攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、続いて食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:1))精製を行なって、(1S)-N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-2-[4-(2,6-ジメトキシフェニル)フェニル]-1-[1-(2-シアノエチル)-1H-テトラゾール-5-イル]エチルアミン(0.076 mg)を得た。ESMS: m/z 551 (MH<sup>+</sup>)。

3) 上記で得た生成物(0.073 g)のクロロホルム(5 mL)溶液に、DBU(0.059 mL)を加え、混合物を窒素下室温で48時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、1N 塩酸および食塩水で洗浄、乾燥し、蒸発させて標記化合物(0.067 g)を得た。ESMS: m/z 498 (MH<sup>+</sup>)。

以下の化合物(製造例271~274)を、製造例270-1)の記載と同様の製法で製造した。

【0307】製造例271: N-(2,6-ジクロロベン

122

ゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン2-(ジメチルアミノ)エチルエステル; ESMS: m/z 582 (MH<sup>+</sup>)。

【0308】製造例272: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン2-ピリジルメチルエステル; ESMS: m/z 582 (MH<sup>+</sup>)。

【0309】製造例273: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン3-ピリジルメチルエステル; ESMS: m/z 582 (MH<sup>+</sup>)。

【0310】製造例274: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン4-ピリジルメチルエステル; ESMS: m/z 582 (MH<sup>+</sup>)。

【0311】製造例275: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンイソプロピルエステル

塩化水素ガスをN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン(0.15 g)のTHF/2-プロパノール(2/5 mL)溶液に15分間吹込み、溶液を室温で終夜攪拌した。混合物を塩化水素ガスで飽和にし、室温で終夜放置し、蒸発させた。残渣を酢酸エチルおよび水で分配した。酢酸エチル層を水洗し、乾燥、蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:1))精製およびヘキサン/ジエチルエーテル(5:0.5)でトリチュレートして標記化合物(0.1 g)を得た。ESMS: m/z 516 (MH<sup>+</sup>)。

【0312】製造例276: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンシクロヘキシルエステル

標記化合物を製造例275に類似の様式で、2-プロパノールをシクロヘキサノールに置き換えて製造した。ESMS: m/z 556 (MH<sup>+</sup>)。

2,6-ジクロロ安息香酸または塩化2,6-ベンゾイルを適当な置換安息香酸またはその酸クロリドで置き換える以外は、製造例1または2の記載と同様の方法で以下の化合物(製造例277~286)を製造した。

【0313】

【表21】

50

(63)

123

| 製造例 | R <sup>1</sup><br>R <sup>2</sup> A<br>R <sup>3</sup> | m/z<br>MH <sup>+</sup> |
|-----|--|------------------------|
| 277 |  | 455                    |
| 278 |  | 564 (M-H) <sup>-</sup> |
| 279 |  | 460                    |
| 280 |  | 448                    |
| 281 |  | 420                    |
| 282 |  | 431                    |
| 283 |  | 438                    |
| 284 |  | 461                    |
| 285 |  | 498                    |
| 286 |  | 498                    |

【0314】以下の化合物(製造例287~290)を、製造例2に記載と類似の様式で、(S)-2-フェニルプロピオン酸を適当な置換2-クロロ安息香酸に置き換えて製造した。

【0315】

【表22】

124

| 製造例 | R <sup>1</sup> | m/z                    |
|-----|----------------|------------------------|
| 287 |                | 475 (MH <sup>+</sup> ) |
| 288 |                | 543 (MH <sup>+</sup> ) |
| 289 |                | 569 (M-H) <sup>-</sup> |
| 290 |                | 501 (M-H) <sup>-</sup> |

【0316】製造例291: N-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシメチル-1-ピロリル)ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン  
N-[2-クロロ-4-(2-ホルミル-1-ピロリル)ベンゾイル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルから、NaBH<sub>4</sub>を用いた還元、続いて製造例50に記載の通りLiOHを用いてけん化して標記化合物を得た。ESMS: m/z 503 (M-H)<sup>-</sup>。

以下の化合物(製造例292~293)を、製造例2の記載と同様の方法で製造した。

【0317】

【表23】

| 製造例 | R <sup>1</sup> | m/z |
|-----|----------------|-----|
| 292 |                | 510 |
| 293 |                | 493 |

【0318】製造例294: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-[5-(2,6-ジメトキシフェニル)-2-チエニル]-L-アラニン

1) N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-3-(5-ブromo-2-チエニル)-L-アラニン(813mg)をエタノール(15mL)に溶解し、塩化水素(ガス)を該溶液に0℃で5分間吹込んだ。混合物を50℃まで加温し、1時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(64)

125

(溶出液、ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル(1:1))精製を行なって、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-3-(5-ブromo-2-チエニル)-L-アラニンエチルエステル(767mg)を得た。ESMS:  $m/z$  500 ( $MH^+$ )。

2) ピペリジン(1mL)を上記で得た生成物(758mg)の塩化メチレン(10mL)溶液に加えた。混合物を45℃まで加温し、2時間攪拌、蒸発させた。残渣を塩化メチレン(10mL)およびEt<sub>3</sub>N(1.1mL)に溶解した。本溶液に、塩化2,6-ジクロロベンゾイル(240μL)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。1N塩酸(20mL)を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、濾過、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル(1:1))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-(5-ブromo-2-チエニル)-L-アラニンエチルエステル(650mg)を得た。ESMS:  $m/z$  450 ( $MH^+$ )。

3) 標記化合物を製造例7-2)および3)に記載の製法に従って、上記で得た生成物から製造した。ESMS:  $m/z$  480 ( $MH^+$ )、融点134℃(分解)。

【0319】製造例295: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-ホモフェニルアラニン  
標記化合物を製造例5の記載と同様の様式で製造した。ESMS:  $m/z$  488 ( $MH^+$ )、融点105～107℃。

【0320】製造例296: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-エチル-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン  
N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.08g)のアセトニトリル(3mL)溶液に0℃で、Et<sub>3</sub>SiH(0.075mL)、続いてBF<sub>3</sub>・エーテレート(0.0197mL)を加えた。混合物を室温まで昇温し、1時間攪拌した。CH<sub>3</sub>OH/水を用いて反応を停止させ、混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:2))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-エチル-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(39mg)を得た。ESMS:  $m/z$

126

z 500 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物を製造例1-5)に記載の通りLiOHを用いて加水分解して、標記化合物(30mg)を得た。融点105～107℃、ESMS:  $m/z$  472 ( $MH^+$ )。

【0321】製造例297: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-3-アセチルアミノ-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-3-ニトロ-L-フェニルアラニンエチルエステルを、製造例1の記載と同様の様式で、N-(t-ブトキシカルボニル)-L-チロシンエチルエステルをN-t-ブトキシカルボニル-3-ニトロ-L-チロシンエチルエステルで置き換えて製造した。

2) 上記で得た生成物(1.07g)を窒素下メタノール(15mL)に溶解した。ラネーニッケル(100mg)を加え、H<sub>2</sub>ガスを該混合物中に15分間吹込んだ。H<sub>2</sub>下攪拌を6時間続けた。混合物をセライト濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル(1:1))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-3-アミノ-L-フェニルアラニンエチルエステル(845mg)を得た。ESMS:  $m/z$  503 ( $MH^+$ )。

3) 上記で得た生成物(119mg)を塩化メチレン(1mL)およびピリジン(57μL)に溶解した。本溶液に、無水酢酸(45μL)を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン～酢酸エチル)精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-3-アセチルアミノ-L-フェニルアラニンエチルエステル(127mg)を得た。ESMS:  $m/z$  545 ( $MH^+$ )。

4) 上記で得た生成物(126mg)を製造例1-5)に記載の通りLiOHを用いて加水分解して、標記化合物(98mg)を得た。融点142～144℃; ESMS:  $m/z$  531 ( $MH^+$ )。

以下の化合物(製造例298～299)を製造例297の記載と同様の製法で製造した。

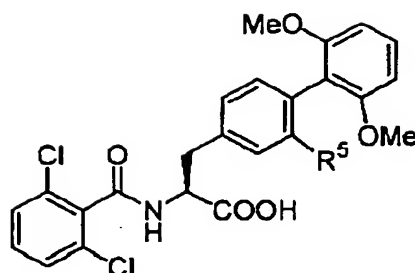
【0322】

【表24】

(65)

127

128



| 製造例 | R <sup>5</sup>                     | m/z MH <sup>+</sup> | 融点℃     |
|-----|------------------------------------|---------------------|---------|
| 298 | CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH | 567                 | 118-120 |
| 299 | EtOCONH                            | 561                 | 216-217 |

【0323】製造例300：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン1) N-(2,6-ジメトキシベンゾイル)-3-ニトロ-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(1.07g)のメタノール(15mL)溶液に、ラネーニッケル(100mg)を加え、H<sub>2</sub>ガスを該混合物中に15分間吹込んだ。混合物をセライト濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン〜ヘキサン/酢酸エチル(1:1))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-アミノ-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(845mg)を得た。ESMS：m/z 503 (MH<sup>+</sup>)。

2) 上記で得た生成物(122mg)の塩化メチレン(1mL)およびピリジン(78μL)溶液に、塩化4-クロロブチリル(54μL)を加えた。混合物を室温で12時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン〜酢酸エチル)精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-(4-クロロブチリルアミノ)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(56mg)を得た。ESMS：m/z 607 (MH<sup>+</sup>)。

3) 上記で得た生成物(56mg)のDMF(1mL)溶液に、NaH(11mg、60%油中)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。1N 塩酸を該混合物に加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥(N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、塩化メチレン〜10%メタノール/塩化メチレン)精製を行なって、標記化合物(23mg)を得た。ESMS：m/z 557 (MH<sup>+</sup>)。

【0324】以下の化合物(製造例301~302)を、製造例2の記載と同様の様式で、2-フェニルピロピオン酸を必要な安息香酸に、および4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸

塩を4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル・塩酸塩に置き換えて製造した。

【0325】製造例301：N-(2,6-ジクロロ-4-フェニルベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

ESMS：m/z 550 (MH<sup>+</sup>)；融点215℃。

【0326】製造例302：N-[2,6-ジクロロ-4-(1-メチル-2-ピロリル)ベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

ESMS：m/z 553 (MH<sup>+</sup>)、融点199℃。

【0327】製造例303：N-[4-(2-ピロリル)-2,6-ジクロロベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(4-プロモ-2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.410g)を1-t-ブトキシカルボニル-2-ピロールボロン酸(0.930g)/THF(10mL)と製造例7-2)に記載の通りカップリング反応させて、N-[4-(1-t-ブトキシカルボニル-2-ピロリル)-2,6-ジクロロベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.435g)を得た。ESMS：m/z 653 (MH<sup>+</sup>)。

2) 上記で得た化合物を製造例1-3)に記載の通りTFAで処理して、N-[4-(2-ピロリル)-2,6-ジクロロベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.198g)を得た。ESMS：m/z 553 (MH<sup>+</sup>)。

3) 上記で得た生成物(0.170g)を、製造例1-5)に記載の通りLiOHを用いて加水分解して、標記化合物(0.127g)を得た。ESMS：m/z 539 (MH<sup>+</sup>)、融点250℃。

【0328】製造例304：N-[4-(5-ピラゾリル)-2,6-ジクロロベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

(66)

129

1) N-(4-ブロモ-2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.240 g)を、1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-5-ピラゾールボロン酸(0.343 g)のTHF(10 mL)溶液と製造例7-2)に記載の通りカップリング反応させて、N-[4-[1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-5-ピラゾリル]-2,6-ジクロロベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.277 g)を得た。ESMS:  $m/z$  684 ( $MH^+$ )および682 ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

2) 上記で得た生成物(0.277 g)のメタノール(10 mL)溶液に、濃塩酸(0.20 mL)を加え、3時間後に2回目の濃塩酸(0.20 mL)を加えた。室温で終夜攪拌後、混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、ヘキサン〜ヘキサン/酢酸エチル(1:1))精製を行なって、N-[4-(5-ピラゾリル)-2,6-ジクロロベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.148 g)を得た。ESMS:  $m/z$  554 ( $MH^+$ )。

3) 上記で得た生成物を製造例1-5)に記載の通り加水分解して、標記化合物(0.133 g)を得た。ESMS:  $m/z$  540 ( $MH^+$ )および652 ( $M^+TFA$ )、融点156℃。

【0329】製造例305: N-[3-(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル)-2,6-ジクロロベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

標記化合物を、製造例303の記載と同様の様式で、N-(3-ブロモ-2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルから出発して製造した。MS:  $m/z$  569 ( $MH^+$ )、融点144.8℃。

【0330】製造例306: N-[4-(1,3-チアゾール-2-イル)-2,6-ジクロロベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン  
1) N-(4-ブロモ-2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.240 g)のトルエン(10 mL)溶液に、2-トリブチルスタニオ-1,3-チアゾール(0.52 g)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.11 g)を加え、溶液を窒素下80℃まで24時間加熱した。ワークアップし、製造例135-3)の記載と同様の様式で精製してN-[4-(1,3-チアゾール-2-イル)-2,6-ジクロロベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(30 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  571 ( $MH^+$ )。

130

2) 上記で得た生成物を製造例1-5)の記載と同様の方法で加水分解して、標記化合物(22.7 mg)を得た。ESMS:  $m/z$  557 ( $MH^+$ )、融点141.9℃。

【0331】製造例307: N-[4-(1,3-チアゾール-4-イル)-2,6-ジクロロベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン  
標記化合物を、製造例306と同様の様式で、2-トリブチルスタニオ-1,3-チアゾールを4-トリブチルスタニオ-1,3-チアゾールに置き換えて製造した。

ESMS:  $m/z$  557 ( $MH^+$ )および555 ( $M-H$ )<sup>-</sup>、融点186.5℃。

【0332】製造例308: N-[4-(2-ピラジニル)-2,6-ジクロロベンゾイル]-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

標記化合物を、製造例306に記載と同様の様式で、2-トリブチルスタニオ-1,3-チアゾールを2-トリブチルスタニオピラジンに置き換えて製造した。ESMS:  $m/z$  552 ( $MH^+$ )、融点145.7℃。

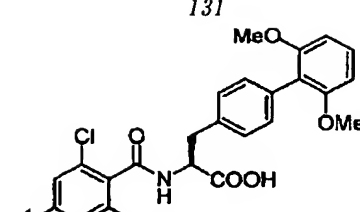
以下の化合物(製造例309~318)を製造例303の記載と同様の方法で製造した。

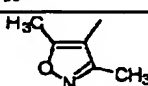









【0333】

【表25】

(67)

131



| 製造例 | R <sup>1</sup>  | m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|---|------------------------|
| 309 |    | 569                    |
| 310 |    | 558                    |
| 311 |    | 551                    |
| 312 |    | 551                    |
| 313 |    | 552                    |
| 314 |   | 553                    |
| 315 |  | 557                    |
| 316 |  | 556                    |
| 317 |  | 557                    |
| 318 |  | 550                    |

【0334】製造例319：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-3-(モルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) 2,6-ジメトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンボロン酸をN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-プロモ-L-フェニルアラニンエチルエステルと、製造例7-2)の記載と同様の方法でカップリング反応させて、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステルを得た。

2) 塩化チオニル(100 mL)を上記で得た生成物(0.212 mg)の塩化メチレン(5 mL)の氷冷溶液に窒素下で加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、蒸発させた。残渣を塩化メチレンに溶解し、蒸発させ、真空下で乾燥して粗生成物のN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-3-(クロロメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.22 g)を得た。

3) 上記で得た生成物(0.22 g)のDMF(5 mL)溶液を、モルホリン(41 mg)のEt<sub>3</sub>N(0.111 mL)を

132

含有したDMF(1 mL)の氷冷溶液に窒素下で加えた。混合物を室温で14時間攪拌し、次いで酢酸エチルおよび水で分配した。酢酸エチル層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム、水および食塩水で順次洗浄し、乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル)精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-3-(モルホリノメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.186 g)を得た。ESMS：m/z 601 (MH<sup>+</sup>)。

4) 上記で得た生成物を製造例1-5)の記載と同様の方法で加水分解して、標記化合物を得た。ESMS：m/z 573 (MH<sup>+</sup>)、融点241~242℃。

【0335】製造例320：N-(2,6-ジクロロ-4-フルオロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

標記化合物を製造例2の記載と同様の方法で製造した。MS：m/z 492 (MH<sup>+</sup>)、融点206~207℃。

【0336】製造例321：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン

標記化合物を製造例2の記載と同様の方法で製造した。MS：m/z 542 (MH<sup>+</sup>)、融点231~232℃。

【0337】製造例322：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシ-3-プロモフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(1.01 g)を窒素下塩化メチレン(40 mL)に溶解し、三臭化テトラブチルアンモニウム(1.21 g)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。さらに三臭化テトラブチルアンモニウム(0.55 g)を加え、混合物を1日攪拌した。次いで、混合物を水洗(25 mL)し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサンおよび酢酸エチル)精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシ-3-プロモフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(1.17 g)を得た。

2) 上記で得た生成物を製造例1-5)の記載と同様の様式で加水分解して、標記化合物を得た。MS：m/z 555 (MH<sup>+</sup>)、融点205~206℃。

【0338】製造例323：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシ-3-アミノフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(1.59 g)を窒素下THF(4 mL)に溶解し、次いで70% HNO<sub>3</sub>(4 mL)を加え、混合物を50℃で

(68)

133

終夜撹拌した。混合物を酢酸エチル(150 mL)で希釈し、水洗(100 mL)した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させた。残渣を無水メタノール(100 mL)に溶解し、乾燥塩化水素ガスを該混合物中に0℃で数分間吹込んだ。混合物を室温で終夜撹拌し、濃縮、酢酸エチルに溶かし、1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサンおよび酢酸エチル)精製を行なって、N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-4-(2, 6-ジメトキシ-3-ニトロフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(1.1 g)を得た。

2) 上記で得た生成物をエタノール(40 mL)に溶解し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (2.6 g)/水(5 mL)を加えた。混合物を2時間還流し、濃縮した。残渣を酢酸エチルを用いて溶かし、食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブ TLC(溶出液、ヘキサンおよび酢酸エチル)精製を行なって、N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-4-(2, 6-ジメトキシ-3-アミノフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.31 g)を得た。

3) 上記で得た生成物を製造例1-5)の記載と同様の方法で加水分解して、標記化合物を得た。MS : m/z 542 ( $\text{MH}^+$ )、融点231~232℃。

【0339】製造例324 : N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-4-[2, 6-ジメトキシ-3-(メチルウレイド)フェニル]-L-フェニルアラニン

製造例70の記載と同様の製法で、N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-4-(2, 6-ジメトキシ-3-アミノフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルを、MeNCSの代わりにMeNCOと反応させて、標記化合物を得た。MS : m/z 546 ( $\text{MH}^+$ )、融点236~237℃。

【0340】製造例325 : N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-4-[2, 6-ジメトキシ-3-(アセチルアミノ)フェニル]-L-フェニルアラニン

製造例67の記載と同様の製法で、N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-4-(2, 6-ジメトキシ-3-アミノフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルと塩化アセチルを反応させて、標記化合物を得た。MS : m/z 531 ( $\text{MH}^+$ )、融点244~245℃。

【0341】製造例326 : N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-4-(2, 6-ジメトキシ-3-カルバモイルフェニル)-L-フェニルアラニン

1) N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-4-(2, 6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(150 mg)を窒素下アセトニトリル(6 mL)に溶解し、クロロスルホニルイソシアネート(45  $\mu\text{L}$ )を加え、混合物を室温で2.5時間撹拌した。混合物を濃縮

134

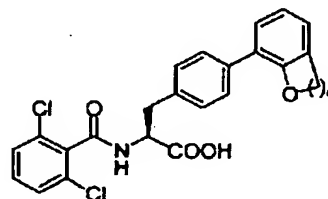
し、1 N 塩酸(8 mL)を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して蒸発させた。粗生成物をシリカゲルプレパラティブ TLC(溶出液、酢酸エチル)精製を行なって、N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-4-(2, 6-ジメトキシ-3-カルバモイルフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル(156 mg)を得た。

2) 上記で得た生成物を製造例1-5)の記載と同様の方法で加水分解して、標記化合物を得た。MS : m/z 517 ( $\text{MH}^+$ )、融点227~228℃。

以下の化合物(製造例327~328)を、製造例7の記載と同様の製法で各々7-ブロモ-2, 3-ジヒドロベンゾ[b]フランおよび8-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾピラン(ケリガン, F., マーチン, C., トーマス, G. H.によるTet. Lett., 1998, 39, 2219-2222)から製造した。

【0342】

【表26】



| 製造例 | q | ms $\text{MH}^+$ | 融点℃     |
|-----|---|------------------|---------|
| 327 | 2 | 466              | 215-216 |
| 328 | 3 | 470              | 214-215 |

【0343】製造例329 : N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-4-(1-t-ブトキシカルボニル-2-ピロリル)-L-フェニルアラニン

標記化合物を、製造例7の記載と同様の方法で、1-(t-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸(フロンティアサイエンティフィック(Frontier Scientific))を用いて製造した。MS : m/z 503 ( $\text{MH}^+$ )、融点98~99℃。

【0344】製造例330 : N-(2, 6-ジクロロベンゾイル)-4-(3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル)-L-フェニルアラニン

標記化合物およびそのメチルエステル体を、製造例7の記載と同様の方法で製造した。MS : m/z 433 ( $\text{MH}^+$ )、融点119℃。

標記化合物のメチルエステル体 : MS : m/z 447 ( $\text{MH}^+$ )、融点152℃。

【0345】製造例331 : N-(2, 6-ジクロロ-3-ブロモベンゾイル)-4-(2, 6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニン

標記化合物を、製造例322の記載と同様の方法で製造した。MS : m/z 553 ( $\text{MH}^+$ )、融点234.8℃。

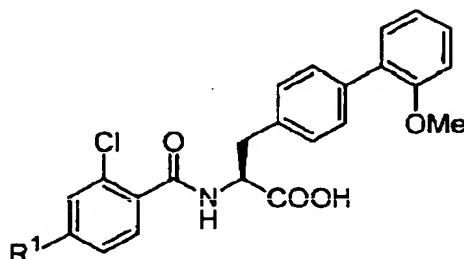
(69)

135

以下の化合物(製造例332～335)を製造例2の記載と同様の方法で製造した。

\* 【0346】

\* 【表27】



| 製造例 | R <sup>1</sup>                                       | MS, m/z                | 融点℃   |
|-----|--|------------------------|-------|
| 332 | CH <sub>3</sub> NH-                                  | 439 (MH <sup>+</sup> ) | 82.8  |
| 333 | CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )- | 517 (MH <sup>+</sup> ) | 79.3  |
| 334 | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> NH-  | 532 (MH <sup>+</sup> ) | 128.1 |

【0347】製造例335：N-[2-クロロ-4-(メ  
タンスルホニルアミノ)ベンゾイル]-4-[2-(トリフ  
ルオロメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン

標記化合物を製造例3の記載と同様の様式で製造した。

MS : m/z 541 (MH<sup>+</sup>)、融点114℃。

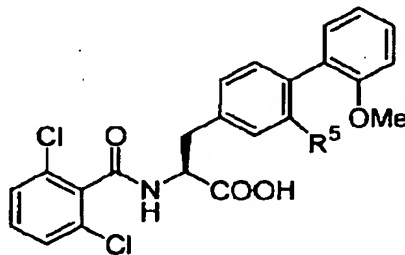
【0348】製造例336：N-(2,6-ジクロロベン  
ゾイル)-3-クロロ-4-(2-メトキシフェニル)-  
L-フェニルアラニン

※標記化合物を製造例1の記載と同様の方法で、N-(t  
-ブトキシカルボニル)-3-クロロ-L-チロシンメ  
チルエステルを用いて製造した。ESMS : m/z 479  
(MH<sup>+</sup>)、融点131℃。

以下の化合物(製造例337～339)を製造例71の記  
載と同様の方法で製造した。

【0349】

※ 【表28】



| 製造例 | R <sup>5</sup>                                     | MS m/z (MH <sup>+</sup> ) | 融点℃     |
|-----|--|---------------------------|---------|
| 337 | -COCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | 500                       | 118-119 |
| 338 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | 528                       | 117.6   |
| 339 | -CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> | 556                       | 86-88   |

【0350】以下の化合物(製造例340～342)を製  
造例73の記載と同様の製法で製造した。

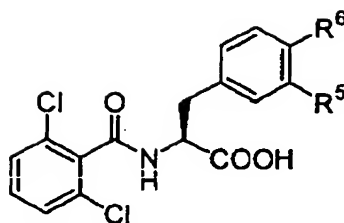
【0351】

【表29】

(70)

137

138



| 製造例 | R <sup>5</sup>   | R <sup>6</sup> | MS m/z<br>(MH <sup>+</sup> ) | 融点℃     |
|-----|--|----------------|------------------------------|---------|
| 340 | -CH(OH)CH <sub>3</sub>                                 |                | 548                          | 121-123 |
| 341 | -CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 |                | 502                          | 117-119 |
| 342 | -CH(OH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> |                | 528<br>(M-H) <sup>-</sup>    | 158-159 |

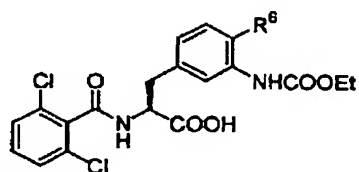
【0352】製造例343：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-アセチルアミノ-4-フェニル-L-フェニルアラニン

標記化合物を製造例80の記載と同様の製法で製造した。ESMS：m/z 471 (MH<sup>+</sup>)。

以下の化合物(製造例344～345)を製造例64の記載と同様の製法で、クロロギ酸エチルを用いて製造した。

【0353】

【表30】



| 製造例 | R <sup>6</sup> | MS m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|----------------|---------------------------|
| 344 |                | 501                       |
| 345 |                | 531                       |

【0354】製造例346：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシ-4-ヒドロキシエチル)-L-フェニルアラニン

1) 2,6-ジメトキシ-4-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)ベンゼンボロン酸(3g)、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-ブromo-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.8g)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1g)および炭酸カリウム(2.1g)のDME/水(20mL/0.5mL)混合物を窒素下80℃で6時間加熱した。混

合物を酢酸エチルで希釈し、水洗、乾燥し、蒸発させた。残渣を酢酸エチル中に溶解し、溶液をシリカゲルカラムで濾過し、蒸発させた。残渣をTHF中に溶解し、TBAF(1.6M THF溶液、4mL)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、水で希釈、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:2))精製を行なって、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.5g)を得た。ESMS：m/z 490 (MH<sup>+</sup>)。

2) 上記で得た生成物(0.05g)を製造例1-5)の記載と同様の方法でLiOHを用いて加水分解して、標記化合物(0.4g)を得た。ESMS：m/z 490 (MH<sup>+</sup>)。

以下の化合物(製造例347～350)を、製造例32の記載と同様の製法で製造した。

【0355】

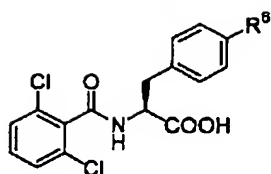
【表31】

40

50

(71)

139



| 製造例 | R <sup>8</sup> | MS m/z<br>(MH <sup>+</sup> ) |
|-----|----------------|------------------------------|
| 347 |                | 530                          |
| 348 |                | 581                          |
| 349 |                | 581                          |
| 350 |                | 580                          |

【0356】製造例351：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-[1-(ヒドロキシミノ)エチル]-4-(2-メトキシフェニル)-1-フェニルアラニン  
1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-アセチル-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.15 g)のn-ブタノール(5 mL)溶液にヒドロキシアミン塩酸塩(23 mg)および酢酸ナトリウム(40 mg)を加えた。混合物を6時間還流し、蒸発させた。得られた残渣を塩化メチレンで希釈し、1 N塩酸で洗浄し、乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲル\* 30

140

\*レパラティブTLC(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:1))で精製して、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-[1-(ヒドロキシミノ)エチル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステルを得た。ESMS：m/z 490 (MH<sup>+</sup>)。

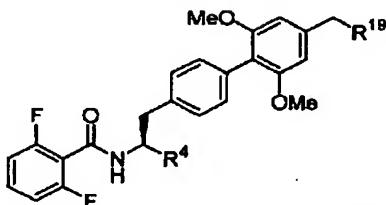
2) 上記で得た生成物をLiOHで製造例1-5)と同様に加水分解して標記化合物を得た。ESMS：m/z 501 (MH<sup>+</sup>)。

【0357】製造例352：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-[1-(メトキシミノ)エチル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニン  
1) N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-アセチル-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.12 g)のエタノール(5 mL)溶液にメトキシアミン塩酸塩(24 mg)およびDIEA(60 mg)を加えた。混合物を2時間還流し、蒸発させた。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、1 N塩酸で洗浄し、乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(2:1))で精製して、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-3-[1-(メトキシミノ)エチル]-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(0.058 g)を得た。ESMS：m/z 534 (M-H)<sup>-</sup>。

2) 上記で得た生成物をLiOHで製造例1-5)と同様に加水分解して標記化合物(0.04 g)を得た。ESMS：m/z 513 (M-H)<sup>-</sup>、融点：106.8℃。

【0358】下記の化合物(製造例353-356)を上記製造例の1例と同様にして合成した。

【表32】



| 製造例 | R <sup>4</sup> | R <sup>19</sup> | ESMS<br>m/z (MH <sup>+</sup> ) | 融点 °C |
|-----|----------------|-----------------|--------------------------------|-------|
| 353 | COOH           |                 | 538                            | 232   |
| 354 | COOEt          |                 | 567                            | 160   |
| 355 | COOH           |                 | 553                            | 225   |
| 356 | COOEt          |                 | 582                            | 226   |

【0359】製造例357：N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(スクシンイミドメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン

1) DEAD(0.13 mL)をN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-L-フェニルアラニンt-ブチルエス

(72)

141

テル(250mg)、トリフェニルホスフィン(175mg)およびスクシンイミド(90mg)のTHF(3mL)氷冷溶液に窒素下加えた。混合液を0℃で30分間攪拌し、室温まで昇温し、2時間攪拌した。混合液を水と酢酸エチルに分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空濃縮した。残渣をシリカゲル分取用TLC(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:1))で精製して、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジメトキシ-4-(スクシンイミドメチル)フェニル]-L-フェニルアラニン t-ブチルエステル(138mg)を得た。

2) TFA(2mL)を上記で得た生成物(120mg)の塩化メチレン(4mL)溶液に加えた。混合液を室温で3日間攪拌し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、塩化メチレン/メタノール(95:5))で精製してエタノール/水で再結晶して標記化合物(61mg)を得た。融点: 137℃、ESMS:  $m/z$  608  $[M+Na]^+$ 。

【0360】製造例358: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジメトキシ-4-[(3-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチル]フェニル)-L-フェニルアラニン

スクシンイミドを1-メチルヒダントインに代えた以外は、製造例357と同様にして標記化合物を得た。融点: 248℃、ESMS:  $m/z$  624  $[M+Na]^+$ 。

【0361】製造例359: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(6-メトキシ-2-ヒドロキシフェニル)-L-フェニルアラニン

N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(6-メトキシ-2-ヒドロキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステルを、製造例1-5)と同様にしてLiOHと加水分解して、標記化合物を得た。融点: 224.4℃、ESMS:  $m/z$  460  $(MH^+)$ 、458  $(M-H)^-$ 。

【0362】製造例360: N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジヒドロキシフェニル)-L-フェニルアラニン

1) 2,6-ジ(メトキシメトキシ)ベンゼンボロン酸(0.25g)を製造例5-3)と同様にして、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-O-(トリフルオロメタンスルホン)-L-チロシンエチルエステルとカップリングして、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-[2,6-ジ(メトキシメトキシ)フェニル]-L-フェニルアラニンエチルエステルを得た。ESMS:  $m/z$  562  $(MH^+)$ 。

2) 上記で得た生成物(0.076g)のエタノール(5mL)溶液に塩酸(4Nジオキサン溶液、1.2mL)を加え、混合物を窒素下4時間室温で攪拌した。混合液を蒸発させてN-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジヒドロキシフェニル)-L-フェニルアラニンエチルエステル(61.6mg)を得た。ESMS:  $m/z$  4

142

74  $(MH^+)$ 。

3) 上記で得た生成物(61.6mg)を製造例1-5)と同様にしてLiOH(33.8mg)と加水分解し、N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-4-(2,6-ジヒドロキシフェニル)-L-フェニルアラニン(58.3mg)を得た。ESMS:  $m/z$  446  $(MH^+)$ 、444  $(M-H)^-$ 、融点238℃。

【0363】参考例

参考例1: 2,6-ジクロロベンゼンボロン酸

1-ブromo-2,6-ジクロロベンゼン(2.00g)を蒸留したばかりのTHF(7mL)に溶解した。この溶液を-78℃まで冷却し、n-BuLiの1.6Mヘキサン溶液(8.3mL)を窒素下冷却溶液に滴下した。混合物を-78℃で5分間攪拌し、(MeO)<sub>3</sub>B(2.2mL)を加えた。得られた混合液を室温まで放置して昇温し、一晚攪拌した。水を加え、得られた混合物を0.5時間攪拌し、ついで酢酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層をさらに水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、留去して2,6-ジクロロベンゼンボロン酸(1.6g)を得た。

【0364】参考例2: 2,6-ジシアノベンゼンボロン酸

1,3-ジシアノベンゼン(1.00g)を蒸留したばかりのTHF(70mL)に溶解した。この溶液を-96℃に冷却し、窒素下LDAの2M溶液(4.2mL)を滴下した。混合物を-96℃で30分間攪拌し、(MeO)<sub>3</sub>B(1.3mL)を加えた。得られた混合物を室温まで放置して昇温し、一晚攪拌した。水を加え、得られた混合物を0.5時間攪拌し、ついで酢酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して蒸発させた。残渣を塩化メチレンに溶解し、濾過して、蒸発させて2,6-ジシアノベンゼンボロン酸(0.56g)を得た。

【0365】参考例3: 2,6-ジメトキシ-4-プロピルベンゼンボロン酸

1) エチルトリフェニルホスホニウムブロミド(4.69g)を無水THF(70mL)に溶解し、混合物を0-5℃まで冷却した。n-BuLiの2.5Mヘキサン溶液(5.05mL)を滴下し、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を-78℃に冷却し、3,5-ジメトキシベンズアルデヒド(2g)の無水THF(14mL)溶液を加えた。混合物を室温まで放置して昇温し、一晚攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(10:1))で精製して、3,5-ジメトキシ-1-(1-プロペニル)ベンゼンをシス体とトランス体の混合物(2.15g)として得た。

2) 上記で得た生成物をエタノール(60mL)に溶解

(73)

143

し、10% Pd/C (215mg)を加えた。混合物を水素雰囲気下19時間攪拌した。混合物をシリカパッドに溶媒として塩化メチレンを用いて通し、留去して3,5-ジメトキシ-1-プロピルベンゼン(1.76g)を得た。

3)上記で得た生成物を、1,3-ジメトキシベンゼンを3,5-ジメトキシ-1-プロピルベンゼンに代える以外は、製造例7-(1)と同様にして処理して標記化合物を得た。

【0366】参考例4: 2,6-ジメトキシ-4-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸

1) 3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリン(5g)を20%塩酸(200mL)に懸濁し、30分間攪拌し、0-5℃まで冷却し、NaN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(2.17g)を少量ずつ加えてジアゾ化した。混合物を同温度で30分間攪拌し、沸騰水(200mL)中に滴下した。混合物を15分間還流し、室温まで放冷し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサンおよび酢酸エチル)で精製して、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェノール(3.6g)を得た。

2)上記で得た生成物をアセトン(20mL)に溶解し、炭酸カリウム(5.18g)と沃化メチル(1.75mL)を加えた。混合物を窒素下室温で2日間攪拌し、留去し、水(50mL)に溶解し、塩化メチレンで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(10:1~1:1))で精製して、所望の3,5-ジメトキシ- $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロトルエン(2.97g)を得た。

3)上記で得た生成物を、1,3-ジメトキシベンゼンを3,5-ジメトキシ- $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロトルエンに代える以外は、製造例7-(1)と同様に処理して標記化合物を得た。

【0367】参考例5: 4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2,6-ジメトキシベンゼンボロン酸

1) 4-ブロモ-3,5-ジメトキシベンズアルデヒド(3g)をトルエン(50mL)とエチレングリコール(6.8mL)に溶解し、p-TSAの触媒量を加えた。混合物をディーンスターク蒸留装置を用いて一晩還流し、蒸留した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(5:1~2:1))で精製して、4-ブロモ-3,5-ジメトキシベンズアルデヒドエチレンアセタール(2.63g)を得た。

2)上記で得た生成物を製造例7-(1)と同様にして処理して標記化合物を得た。

【0368】参考例6: 2,6-ジメトキシ-3-メトキシメトキシベンゼンボロン酸

1) 窒素下無水炭酸カリウム(3.55g)のアセトン(10mL)溶液に2,4-ジメトキシフェノール(3.3g、

144

J.O.C. 1984, 49, 4740)のアセトン(20mL)溶液を加えた。クロロメチルメチルエーテル(1.79mL)を滴下し、混合物を室温で18時間攪拌し、ついで50℃まで24時間加熱した。追加のクロロメチルメチルエーテル(1.79mL)を加え、混合物をさらに1日50℃で攪拌し、蒸発させた。残渣を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(20:1~10:1))で精製して、1,3-ジメトキシ-4-メトキシメトキシベンゼン(1.18g)を得た。

2)上記で得た生成物を1,3-ジメトキシベンゼンを1,3-ジメトキシ-4-メトキシメチルオキシベンゼンに代える以外は、製造例7-(1)と同様にして処理して標記化合物を得た。

【0369】参考例7: 6-メトキシ-1,4-ベンゾジオキサラン-5-イルボロン酸

1) 1,4-ベンゾジオキサラン-6-カルボキシアルデヒド(5.20g)を濃硫酸(0.6mL)含有メタノール(60mL)に溶解した。0℃で30%過酸化水素水溶液(4.7mL)を5分間かけて加えた。混合物を室温まで昇温し、さらに18時間攪拌後、蒸発させた。残渣を水に溶解し、塩化メチレンで抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル(3:1))で精製して、6-ヒドキシ-1,4-ベンゾジオキサラン(3.85g)を得た。ESMS: m/z 153 MH<sup>+</sup>。

2)上記で得た生成物(3.83g)、炭酸カリウム(7.0g)およびn-Bu<sub>4</sub>NI(186mg)のDMF(10mL)混合液にヨードメタン(2.3mL)を加え、混合物を室温で窒素下24時間攪拌し、濾過し、酢酸エチル(15mL)で3回洗浄した。濾液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン~ヘキサン/酢酸エチル(4:1))で精製して、6-メトキシ-1,4-ベンゾジオキサラン(3.25g)を得た。ESMS: m/z 167 (MH<sup>+</sup>)。

3)上記で得た生成物を製造例7-(1)と同様にして処理して標記化合物を得た。

【0370】参考例8: 6-メトキシ-2-メトキシメトキシベンゼンボロン酸

標記化合物を3-メトキシフェノールから参考例6と同様にして得た。

【0371】参考例9: 2,6-ジメトキシ-4-[(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]ベンゼンボロン酸

1) 3,5-ジメトキシベンジルアルコール(4.0g)、t-ブチルジフェニルシリルクロリド(6.54g)およびイミダゾール(3.28g)のDMF(60mL)混合

(74)

145

物を室温で24時間攪拌した。DMFを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン〜ヘキサンの20%酢酸エチル溶液)で精製して、3,5-ジメトキシ-1-[(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]ベンゼン(8.5 g)を得た。E SMS :  $m/z$  407 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物を製造例7-(1)と同様にして処理して標記化合物を得た。E SMS :  $m/z$  451 ( $MH^+$ )。

【0372】参考例10: 2,6-ジメトキシ-4-(チオモルホリノメチル)ベンゼンボロン酸

1) チオモルホリン(3.4 g)を3,5-ジメトキシベンジルクロリド(2 g)のTHF(25 mL)溶液に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。固体物を濾過して除き、濾液を蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:2))で精製して、3,5-ジメトキシ-1-(チオモルホリノメチル)ベンゼン(2 g)を得た。E SMS :  $m/z$  253 (M)。

2) 上記で得た生成物を製造例7-(1)と同様にして処理して標記化合物を得た。

【0373】参考例11: 2,6-ジメトキシ-4-[(4-*t*-ブトキシカルボニルピペラジニル)メチル]ベンゼンボロン酸

標記化合物を、チオモルホリンをN-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジンに代える以外は参考例10と同様にして得た。

【0374】以下の化合物(参考例12-17)を、チオモルホリンを必要なアミンに代える以外は参考例10と同様にして得た。

参考例12: 2,6-ジメトキシ-4-[(ジエチルアミノ)メチル]ベンゼンボロン酸

参考例13: 2,6-ジメトキシ-4-(ピペリジノメチル)ベンゼンボロン酸

参考例14: 2,6-ジメトキシ-4-(モルホリノメチル)ベンゼンボロン酸

参考例15: 2,6-ジメトキシ-4-[(4-ベンジル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゼンボロン酸

参考例16: 2,6-ジメトキシ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]ベンゼンボロン酸

参考例17: 2,6-ジメトキシ-4-[(4-*t*-ブトキシカルボニルピペラジニル)メチル]ベンゼンボロン酸

【0375】参考例18: 2,6-ジメトキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンボロン酸

1) (3,5-ジメトキシ)フェニル酢酸(3 g)のジエチルエーテル(100 mL)溶液を0℃に冷却し、LiAlH<sub>4</sub>の1 Mジエチルエーテル溶液(16.8 mL)を加えた。混合物を室温まで昇温し、5時間攪拌し、pHを1 M塩酸を用いてpH5に調整した。混合物を水/酢酸エチルで洗浄し、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出

146

し、集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、真空濃縮して3,5-ジメトキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼン(2.8 g)を粗生成物として得た。

2) 上記で得た生成物を製造例7-(1)と同様にして処理して標記化合物を得た。

【0376】参考例19: 2,6-ジメトキシ-4-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)ベンゼンボロン酸

1) 3,5-ジメトキシフェノール(4.0 g)、*t*-ブチルジフェニルシリルクロリド(6.54 g)およびイミダゾール(3.28 g)のDMF(60 mL)混合物を室温で24時間攪拌した。DMFを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン〜ヘキサンの20%酢酸エチル溶液)で精製して、3,5-ジメトキシフェニル-*t*-ブチルジフェニルシリルエーテル(8.5 g)を得た。E SMS :  $m/z$  407 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物を製造例7と同様にして処理して標記化合物を得た。E SMS :  $m/z$  451 ( $MH^+$ )。

【0377】参考例20: 2,6-ジメトキシ-4-ヒドロキシメチルベンゼンボロン酸

3,5-ジメトキシベンジルアルコールを製造例7と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0378】参考例21: 2,6-ジメトキシ-3-ヒドロキシメチルベンゼンボロン酸

2,4-ジメトキシベンジルアルコールを製造例7と同様に処理して、標記化合物を得た。

【0379】参考例22: 1-プロモ-2,4-ジメトキシ-6-シアノベンゼン

3,5-ジメトキシベンゾニトリル(2 g)の塩化メチレン(100 mL)溶液にピリジニウムトリプロミド(4 g)を加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、蒸発させた。残渣を塩化メチレンとヘキサンから結晶化して標記化合物(1.8 g)を得た。

【0380】参考例23: N-アリル-N-*t*-ブトキシカルボニル-4-プロモ-3,5-ジメトキシアニリン

1) 3,5-ジメトキシアニリン(7.55 g)を窒素下塩化メチレン(100 mL)に溶解し、溶液を-78℃まで冷却した。テトラブチルアンモニウムトリプロミド(25 g)の塩化メチレン(100 mL)溶液を加え、混合物を同温度で45分間攪拌した。混合物を室温まで放置して昇温し、1.5時間攪拌し、1 N塩酸で抽出した。抽出液を3 N水酸化ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(4:1~2:3))で精製して、4-プロモ-3,5-ジメトキシアニリン(3.76 g)を得た。

2) 上記で得た生成物(3 g)を窒素下無水THF(25 mL)

(75)

147

L)に溶解し、DIEA(5.4 mL)を加えた。ジ-*t*-ブチルジカーボネート(3.39 g)の無水THF(20 mL)溶液を加え、混合物を45℃で3.5日間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(4:1))で精製して、固体を得た。得られた固体物をヘキサンとトリチュレートして、残りのジ-*t*-ブチルジカーボネートを除き、N-*t*-ブトキシカルボニル-4-ブロモ-3,5-ジメトキシアニリン(3.67 g)を濾過して単離した。

3) 60%水素化ナトリウム(0.585 g)を上記で得た生成物の無水THF/DMF(100/6 mL)溶液に加え、混合物を数分攪拌した。アリルプロミド(1.13 mL)を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(4:1))で精製して、標記化合物(3.96 g)を得た。

#### 【0381】安息香酸類の合成:

参考例24: 4-アミノ-2,6-ジクロロ安息香酸メチルエステル

1) 2,6-ジクロロ-4-ニトロ安息香酸(12.8 g、米国特許第3423475号)に無水塩化メチレン(60 mL)とチオニルクロリド(40 mL)を加え、ついで得られた混合物を19時間還流した。混合物を室温まで放冷し、蒸発させた。追加の塩化メチレン(10 mL)を加え、ついで溶液を蒸発させた。メタノール(100 mL)を残渣に加え、混合物を17時間還流した。混合物を室温まで放冷し、氷浴に入れた。沈澱した固体物を濾取し、2,6-ジクロロ-4-ニトロ安息香酸メチル(10.8 g、80%)を得た。

2) 上記で得た生成物のエタノール(250 mL)溶液に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (45 g)の水(100 mL)溶液を加えた。混合物を2時間還流し、室温で一晩攪拌し、濾過して、濃縮した。残渣を1 N塩酸(250 mL)に溶解し、2時間攪拌し、10%水酸化ナトリウムで中和して、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して、蒸発させた。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶して標記化合物(7.48 g)を得た。

【0382】参考例25: 4-ブロモ-2,6-ジクロロ安息香酸および4-ブロモ-2,6-ジクロロベンゾイルクロリド

1) 4-アミノ-2,6-ジクロロ安息香酸メチルエステル(1.00 g)を40%臭化水素酸水溶液に懸濁し、混合物を0-5℃に冷却した。亜硝酸ナトリウム(376 mg)を少量ずつ添加後、混合物を約5分間攪拌した。銅(100 mg)を加え、混合物を100℃まで昇温した。混合物を100℃で30分間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾

148

燥、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(50:1))で精製して、4-ブロモ-2,6-ジクロロ安息香酸メチルエステル(1.07 g)を得た。

2) 上記で得た生成物(1.06 g)をTHF/メタノール(6:1、50 mL)に溶解し、1 M水酸化リチウム(7.47 mL)を加えた。混合物を1日還流し、蒸発させ、残渣を水(50 mL)に溶解し、1 N塩酸でpHを2以下に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、蒸発させて4-ブロモ-2,6-ジクロロ安息香酸(0.94 g)を得た。

3) 上記で得た生成物の塩化メチレン(20 mL)溶液にチオニルクロリド(2.51 mL)を加えた。混合物を5時間還流し、蒸発させて、塩化メチレンと共沸して4-ブロモ-2,6-ジクロロベンゾイルクロリドを得た。

【0383】参考例26: 2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸

1) 4-アミノ-2,6-ジクロロ安息香酸メチルエステル(0.5 g)を20%塩酸(25 mL)に懸濁し、混合物を30分間攪拌後、0-5℃に冷却した。亜硝酸ナトリウム(188 mg)をゆっくりと添加後、混合物を同温度で30分間攪拌し、ついで沸騰水(50 mL)に加えた。混合物を2時間還流し、室温まで放冷し、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、塩化メチレン)で精製して、2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル(275 mg)を得た。

2) 上記で得た生成物(265 mg)のTHF/メタノール(6:1、25 mL)溶液に、1 M水酸化ナトリウム(3.6 mL)を加え、混合物を1日還流した。1 N水酸化ナトリウム(3.6 mL)を加え、混合物をさらに1日還流した。混合物を蒸発させ、残渣を水に溶解し、1 N塩酸でpH2以下とし、少量のメタノールを含有した酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、蒸発させて標記化合物(248 mg)を得た。

【0384】参考例27: 2,6-ジクロロ-4-フルオロ安息香酸

1) 4-アミノ-2,6-ジクロロ安息香酸メチルエステル(0.5 g)を15%塩酸(10 mL)に懸濁し、混合物を30分間攪拌後、0-5℃に冷却した。亜硝酸ナトリウム(188 mg)を少量ずつ添加後、混合物を同温度で30分間攪拌した。予め冷却した $\text{HBF}_4$ (0.46 mL)を加え、混合物を30分間攪拌した。得られた沈澱物を集め、冷水、メタノールおよびエーテルで順次洗浄した。固体物をついで真空デシケーター内で濃硫酸を用いて数日乾燥した。固体をブンゼンバーナーで、すべての固体が熔融するまで加熱した。得られたガス状物を水上で集めた(蒸留装置を用いて)。生成物をジエチルエーテルで回収した。溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲル

(76)

149

レバラティブTLC(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(50:1~20:1))で精製して2,6-ジクロロ-4-フルオロ安息香酸メチルエステル(241mg)を得た。  
2)上記で得た生成物(233mg)の四塩化炭素溶液にTMSI(164mL)を加えた。混合物を窒素下50℃で2日間攪拌した。水を加え、混合物を1時間攪拌した。1N塩酸(25mL)を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、クロロホルム/メタノールの勾配溶出)で精製して標記化合物38mgを得た。

【0385】参考例28:2-クロロ-4-(2-チアゾリニルアミノ)安息香酸

1)4-アミノ-2-クロロ安息香酸メチルエステル(0.5g)と2-クロロエチルイソチオシアネート(0.26mL)のTHF(20mL)混合物を24時間還流した。THFを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(3:1~1:1))で精製して、2-クロロ-4-(2-チアゾリニルアミノ)安息香酸メチルエステル(74mg)を得た。ESMS:  $m/z$  271 ( $MH^+$ )。

2)上記で得た生成物をLiOHと加水分解して標記化合物(43mg)を得た。ESMS:  $m/z$  257 ( $MH^+$ )。

【0386】参考例29:2-クロロ-4-(2-オキサゾリニルアミノ)安息香酸

1)4-アミノ-2-クロロ安息香酸メチルエステル(0.5g)と2-クロロエチルイソチオシアネート(0.23mL)のTHF(20mL)混合物を24時間加熱還流した。THFを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(3:1~1:1))で精製して、4-[3-(2-クロロエチル)ウレイド]-2-クロロ安息香酸メチルエステル(0.63mg)を得た。ESMS:  $m/z$  291 ( $MH^+$ )。

2)ナトリウムメトキシド(0.21g)を上記で得た生成物(0.58g)のTHF(20mL)溶液に加え、一晚還流した。THFを留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル)で精製して、2-クロロ-4-(2-オキサゾリジニルアミノ)安息香酸メチルエステル(0.46g)を得た。ESMS:  $m/z$  254 ( $MH^+$ )。

3)上記で得た生成物をLiOHで加水分解して標記化合物を得た。ESMS:  $m/z$  240 ( $MH^+$ )。

【0387】参考例30:2-クロロ-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)安息香酸

1)4-アミノ-2-クロロ安息香酸メチルエステル塩酸塩(0.52g)とDIEA(0.27mL)の塩化メチレン(20mL)溶液に、窒素下0℃で、4-クロロブチリルクロリド(0.3mL)を加え、混合物を同温度で4時

150

間攪拌した。DMAP(0.23ミリモル)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。4-クロロブチリルクロリド(0.3mL)とDIEA(0.09mL)を加え、混合物を24時間攪拌した。混合物を塩化メチレン(100mL)で希釈し、溶液を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で順次洗浄し、乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(3:1))で精製して、4-(4-クロロブチリル)アミノ-2-クロロ安息香酸メチルエステル(0.64g)を得た。ESMS:  $m/z$  290 ( $MH^+$ )。

2)ナトリウムメトキシド(0.33g)を上記で得た生成物(0.64g)のTHF(20mL)溶液に加え、3時間還流した。THFを留去し、残渣を酢酸エチルと水で分配した。酢酸エチル層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(1:1))で精製して、2-クロロ-4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)安息香酸メチルエステルを得た。ESMS:  $m/z$  254 ( $MH^+$ )。

3)上記で得た生成物をLiOHで加水分解して標記化合物を得た。ESMS:  $m/z$  240 ( $MH^+$ )。

【0388】参考例31:2-クロロ-4-(1-ピロリル)安息香酸

1)4-アミノ-2-クロロ安息香酸メチルエステル(0.46g)と2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(0.33mL)の酢酸(16mL)溶液の混合物を2時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムと食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(5:1))で精製して、2-クロロ-4-(1-ピロリル)安息香酸メチルエステル(0.48g)を得た。ESMS:  $m/z$  236 ( $MH^+$ )。

2)上記で得た生成物をLiOHで加水分解して標記化合物を得た。ESMS:  $m/z$  220 ( $M-H$ )。

【0389】参考例32:2-クロロ-4-(2-トリフルオロアセチル-1-ピロリル)安息香酸

1)無水トリフルオロ酢酸(0.55mL)を2-クロロ-4-(1-ピロリル)安息香酸メチルエステル(0.3g)の塩化メチレン(5mL)溶液に加え、室温で4時間攪拌した。混合物を塩化メチレンで希釈し、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と30分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(5:1))で精製して、2-クロロ-4-(2-トリフルオロアセチル-1-ピロリル)安息香酸メチルエステル(0.4g)を得た。ESMS:  $m/z$  330 ( $M-1$ )。

(77)

151

2) 上記で得た生成物をLiOHで加水分解して標記化合物を得た。ESMS:  $m/z$  318 ( $MH^+$ )。

【0390】参考例33: 2-クロロ-4-(2,5-ジクロロ-1-ピロリル)安息香酸

1) N-クロロスクシンイミド(0.56 g)を窒素下2-クロロ-4-(1-ピロリル)安息香酸メチルエステル(0.5 g)の氷冷したTHF(7 mL)溶液に加えた。混合物を室温まで昇温し、一晚攪拌した。THFを除き、残渣をジエチルエーテルで処理し、濾過した。濾液を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(10:1))で精製して、2-クロロ-4-(2,5-ジクロロ-1-ピロリル)安息香酸メチルエステル(0.61 g)を得た。ESMS:  $m/z$  306 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物をLiOHで加水分解して標記化合物を得た。ESMS:  $m/z$  290 ( $MH^+$ )。

【0391】参考例34: 2-クロロ-4-(2-ホルミル-1-ピロリル)安息香酸

1) DMF(0.1 mL)の塩化メチレン(2 mL)溶液を攪拌下オキサリクロリド(0.2 mL)の塩化メチレン(16 mL)溶液に、窒素下-30℃で滴下した。混合物を15分間攪拌し、2-クロロ-4-(1-ピロリル)安息香酸メチルエステル(0.5 g)のDMF(4 mL)溶液を加えた。混合物を同温度で3時間攪拌し、室温まで放置して昇温した。混合物を一晚攪拌し、蒸発させた。残渣を酢酸エチルと0.2 M酢酸ナトリウムで分液した。酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた酢酸エチル層を食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(3:1))で精製して、2-クロロ-4-(2-ホルミル-1-ピロリル)安息香酸メチルエステル(0.41 g)を得た。ESMS:  $m/z$  264 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物をLiOHで加水分解して標記化合物を得た。ESMS:  $m/z$  248 ( $M-H^-$ )。

【0392】参考例35: 2-クロロ-4-[N-メチル-N-(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸

1) ジ-*t*-ブチルジカーボネート(1.39 g)のジオキサン(15 mL)の溶液を4-アミノ-2-クロロ安息香酸(1.0 g)の氷冷した1 N水酸化ナトリウム(12.8 mL)溶液に滴下した。混合物を室温まで放置して昇温し、一晚攪拌した。ジオキサンを除き、水溶液をジエチルエーテルで抽出した。水溶液を1 N塩酸でpH 2以下の酸性とした。沈殿した固体物を濾取し、1 N塩酸と水で洗浄、真空乾燥して4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-クロロ安息香酸(1.13 g)を得た。ESMS:  $m/z$  294 ( $MH^+$ )。

2) ナトリウムメトキシド(0.16 g)を上記で得た生成物(0.36 g)のDMF(10 mL)溶液に窒素下加えた。混合物を0℃まで冷却し、沃化メチル(0.5 mL)

152

を加えた。混合物を室温で一晚攪拌した。ナトリウムメトキシド(0.14 g)と沃化メチル(0.55 mL)を加え、さらに6時間攪拌した。THFを除き、残渣を酢酸エチルと水に分配した。酢酸エチル層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。集めた酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(1:1))で精製して、2-クロロ-4-[N-メチル-N-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]安息香酸メチルエステル(0.38 g)を得た。ESMS:  $m/z$  322 ( $M+Na^+$ )。

3) 上記で得た生成物の塩化メチレン(10 mL)溶液をTFA(5 mL)で2時間処理した。混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を10%炭酸ナトリウムと食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過して2-クロロ-4-(メチルアミノ)安息香酸メチルエステル(0.25 g)を得た。ESMS:  $m/z$  200 ( $MH^+$ )。

4) メタンスルホニルクロリド(0.2 mL)を窒素下上記で得た生成物(0.25 g)とピリジン(0.2 mL)の塩化メチレン(20 mL)溶液に加え、4時間40℃で加熱した。ピリジン(0.2 mL)とメタンスルホニルクロリド(0.2 mL)を加え、混合液を2時間加熱した。混合液を塩化メチレンで希釈し、1 N塩酸と水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン/酢酸エチル(3:1~1:1))で精製して、2-クロロ-4-[N-メチル-N-(メタンスルホニル)アミノ]安息香酸メチルエステル(0.26 g)を得た。ESMS:  $m/z$  278 ( $MH^+$ )。

5) 上記で得た生成物をLiOHで加水分解して標記化合物を得た。ESMS:  $m/z$  264 ( $MH^+$ )。

【0393】参考例36: 2-クロロ-4-チオウレイド安息香酸

1) ベンゾイルチオシアネートをベンゾイルクロリド(0.31 mL)とアンモニウムチオシアネート(0.20 g)のアセトン(15 mL)溶液を30分間還流して発生させた。本溶液に4-アミノ-2-クロロ安息香酸メチルエステル(0.5 g)のアセトニトリル(10 mL)溶液を加え、5時間還流した。溶媒を除き、残渣を塩化メチレンと水に分配した。有機層を分取し、食塩水で洗浄、乾燥し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、2-クロロ-4-(3-ベンゾイルチオウレイド)安息香酸メチルエステル(0.71 g)を得た。ESMS:  $m/z$  349 ( $MH^+$ )。

2) 上記で得た生成物をLiOHで加水分解して標記化合物を得た。ESMS:  $m/z$  231 ( $MH^+$ )。

【0394】参考例37: 2,6-ジクロロ-4-フェニル安息香酸

1) 2,6-ジクロロ-4-プロモ安息香酸メチルエステ

(78)

153

ル(0.55g)のTHF(10mL)溶液にベンゼンボロン酸(1.30g)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.16g)および2M炭酸ナトリウム(5mL)を加えた。混合物を4時間窒素下還流した。冷却後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルプレパラティブTLC(溶出液、ヘキサン〜酢酸エチル/ヘキサン(1:1))で精製して、2,6-ジクロロ-4-フェニル安息香酸メチルエステル(0.57g)を得た。ESMS: m/z 281 (MH<sup>+</sup>)。

2)上記で得た生成物をLiOHで加水分解して標記化合物を得た。ESMS: m/z 267 (MH<sup>+</sup>)、265 (M-H)<sup>-</sup>。

【0395】参考例38: 2,6-ジクロロ-4-[2-(N-メチル)ピロリル]安息香酸(J. Med. Chem., 41, 2019 (1998))

1) 2,6-ジクロロ-4-[2-(N-t-ブトキシカルボニル)ピロリル]安息香酸メチルエステルを、ベンゼンボロン酸を2-(N-t-ブトキシカルボニル)ピロリルボロン酸に代える以外は、参考例37-1)と同様にして得た。

2)上記で得た生成物の塩化メチレン(5mL)溶液にTFA(5mL)を加えた。窒素下で2時間後、混合物を塩化メチレンで希釈し、水と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濃縮して2,6-ジクロロ-4-(2-ピロリル)安息香酸メチルエステルを得た。

3)上記で得た生成物(0.20g)のTHF(5mL)溶液に水素化ナトリウム(0.07g)と沃化メチル(0.14mL)を加えた。室温で2時間攪拌後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル分取用TLC(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:10))で精製して、2,6-ジクロロ-4-[2-(N-メチル)ピロリル]安息香酸メチルエステル(0.088g)を得た。

4)上記で得た生成物をLiOHで加水分解して標記化合物を得た。

【0396】参考例39: 3-プロモ-2,6-ジクロロ安息香酸

1) 2,6-ジクロロ-4-アミノ安息香酸メチルエステル(2.80g)の塩化メチレン(20mL)溶液に-10℃でテトラブチルアンモニウムトリプロミド(6.94g)の塩化メチレン(30mL)溶液を-10℃で滴下した。2時間後、混合物を室温まで昇温し、飽和炭酸水素ナトリウム液と食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:4))で精製して、2,6-ジクロロ-3-プロモ-4-アミノ安息香酸メチルエステル(2.99g)を得た。ESMS: m/z 298 (MH<sup>+</sup>)。

154

2)上記で得た生成物(2.99g)の0℃の硫酸(10mL)と水(20mL)溶液に亜硝酸ナトリウム(0.73g)を加えた。15分後、混合物をH<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>で処理した。60分後、混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウムと食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン〜酢酸エチル/ヘキサン(1:10))で精製して、2,6-ジクロロ-3-プロモ安息香酸メチルエステル(2.11g)を得た。ESMS: m/z 282 (MH<sup>+</sup>)。

3)上記で得た生成物をLiOHで加水分解して標記化合物を得た。ESMS: m/z 268 (MH<sup>+</sup>)および266 (M-H)<sup>-</sup>。

【0397】参考例40: 2-クロロ-4-(t-ブトキシカルボニル)安息香酸

1) 3-クロロ-4-メトキシカルボニル安息香酸(0.24g)をDMF(2.5mL)に窒素下溶解し、ついでCDI(0.36g)を加え、得られた混合物を40℃で2時間攪拌した。t-ブタノール(0.54mL)とDBU(0.33mL)を加え、40℃で2日間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルに溶解し、1N塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、トルエン)で精製して、2-クロロ-4-(t-ブトキシカルボニル)安息香酸メチルエステル(216mg)を得た。

2)上記で得た生成物をLiOHで加水分解して標記化合物を得た。

【0398】参考例41: 4-(N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ-2-クロロ安息香酸

1)ピリジン(0.4mL)を4-アミノ-2-クロロ安息香酸メチル(0.3g)の塩化メチレン(10mL)溶液に0℃で窒素下加えた。N,N-ジメチルスルファモイルクロリド(0.21mL)を加え、混合物を室温で16時間攪拌し、5時間還流した。DMAP(0.4g)を加え、混合物を3時間攪拌した。混合物を塩化メチレン100mLで希釈し、1N塩酸、食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および食塩水で順次洗浄し、乾燥、蒸発させた。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:3))で精製して、4-(N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ-2-クロロ安息香酸メチル(0.31g)を得た。ESMS: m/z 293 (MH<sup>+</sup>)。

2)上記で得た生成物を製造例1-5)と同様にLiOHで加水分解して標記化合物を得た。ESMS: m/z 279 (MH<sup>+</sup>)。

【0399】参考例42: トリメチル-(2-シアノ-3-チエニル)スズ

3-プロモチオフェン-2-カルボニトリル(385mg)、ヘキサメチル2スズ(615mg)およびPd(PP

(79)

155

$\text{h}_3)_4(116\text{mg})$ のトルエン(8mL)混合物を窒素下130℃で16時間攪拌した。有機層を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチル/ヘキサン(1:20))で精製して標記化合物(406mg)を得た。

【0400】参考例43:2,6-ジ(メトキシメトキシ)ベンゼンボロン酸

1)DIEA(26mL)とメトキシメトキシクロリド(8.20mL)をレゾルシン(3.65g)の塩化メチレン(40mL)懸濁液に窒素下0℃で加えた。混合物を同温度で10分間攪拌し、室温で16時間攪拌した。DIEA(13mL)とメトキシメトキシクロリド(4mL)を混合物に加え、1時間攪拌した。混合物を水に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥、蒸発させ、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液、酢酸エチルの15%ヘキサン溶液)で精製して、1,3-ジ(メトキシメトキシ)ベンゼン(2.44g)を得た。

2)上記で得た生成物を製造例7-1)と同様に処理して標記化合物を得た。

【0401】RPMI-CS-1細胞接着試験:下記の試験は、代表的なインビトロ系での $\alpha 4$ 介在細胞接着阻害における本発明化合物の作用を立証した。この試験は $\alpha 4\beta 7$ を発現すると知られているB細胞系RPMIの、CS-1と呼ばれているフィブロネクチンのもう一つのスプライスされた領域への本発明化合物存在下での接着相互作用を測定する(イールら、J. Immunol., 153: 517-528 (1994))。試験化合物をRPMI細胞に濃度を増加しながら添加し、ついで細胞-化合物混合物をCS-1被膜マイクロウェルに加えた。プレートをインキュベートし、洗浄し、結合した細胞の割合を定量した。本試験は本発明化合物の細胞接着阻害活性と接着調節活性を直接的に証明する。

【0402】RPMI-CS-1試験:CS-1由来ペプチド、CLHPGEILDVPST、および配列を変えた対照ペプチド、CLHGPIELVSDPT、をt-Boc方式を用いたベックマン990シンセサイザーで合成した。ペプチドは、3-(2-ピリジルジチオ)プロピオン酸N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(SPDP)を異種二価性架橋剤として用いる、マイクロプレート上に固定化した(ビエールシュバツハーら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80: 1224-1227 (1983))。マイクロプレートは20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のヒト血清アルブミン(HSA)で室温下2時間被膜し、PBSで一回洗浄し、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のSPDPで1時間誘導化した。洗浄後、溶解したばかりの100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ シス테인含有ペプチド液100 $\mu\text{l}$ を各ウェルに加え、4℃で一晩プレートを架橋させた。非結合ペプチドをPBSで洗浄してプレートから除いた。未反応サイトをブロックするために、プレートをBSAの2.5mg/mL PBS溶液

156

100 $\mu\text{l}$ で、37℃1時間被膜させた。RPMI細胞の0.25%の卵巣アルブミン付加ダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)溶液( $2.5 \times 10^6$ 細胞/mL)100 $\mu\text{l}$ をペプチド被膜プレートに加え、37℃で1時間インキュベートした。このインキュベート後、プレートをPBSで、EL404プレートウォッシャーを用いて3回洗浄し、接着細胞数を内因性N-アセチル-ヘキサミニダーゼの酵素活性を測定することにより定量した(ランデグレン、J. Immunol. Methods., 67: 379-388 (1984))。このため、酵素基質p-ニトロフェニル-N-アセチル- $\beta$ -D-グルコースアミドを0.1Mクエン酸緩衝液pH5に7.5mMの濃度で溶解し、等量の0.5%のトリトンX100と混合した。基質溶液50 $\mu\text{l}$ をプレートに加え、プレートを37℃で60分間インキュベートした。100 $\mu\text{l}$ の50mMグリシン、5mM EDTA緩衝液pH10.4を添加して反応を止めた。遊離したp-ニトロフェノール量を測定用附属器のついた垂直経路分光光度計で405nmでの光学密度を読むことにより計測した(VMAX カイネティック

マイクロプレート リーダー、MOLECULAR DEVICES、メンロパーク、カルフォルニア)。この方法は以前に発表された方法の変法である(カルダレリら、J. Biol. Chem., 269: 18668-18673 (1994))。この試験では、IC<sub>50</sub>値範囲( $\mu\text{M}$ )はA、B、CおよびDにより示される。これらの範囲は以下のとおりである。

$D > 5 \geq C > 1 \geq B > 0.3 \geq A$

下記の表33-48は本発明の選ばれた化合物の、RPMI-CS-1試験でのIC<sub>50</sub>値を示す。範囲は上記で説明したとおりである。

【0403】

【表33】

(80)

157

| 製造例番号 | RPM1-CS-1 |
|-------|-----------|
| 1A    | B         |
| 1B    | A         |
| 2     | C         |
| 3     | A         |
| 4A    | C         |
| 4B    | B         |
| 5     | C         |
| 6     | D         |
| 7A    | A         |
| 7B    | A         |
| 8     | A         |
| 9     | A         |
| 10    | A         |
| 11    | A         |
| 12    | A         |
| 13    | A         |
| 14    | A         |
| 15    | B         |
| 16    | A         |
| 17    | A         |
| 18    | B         |

【0404】

【表34】

158

|    |   |
|----|---|
| 19 | C |
| 20 | A |
| 21 | A |
| 22 | C |
| 23 | B |
| 24 | A |
| 25 | B |
| 26 | B |
| 27 | A |
| 28 | B |
| 29 | C |
| 30 | B |
| 31 | A |
| 32 | A |
| 33 | B |
| 34 | C |
| 35 | C |
| 36 | A |
| 37 | B |
| 38 | B |
| 39 | B |
| 40 | B |

【0405】

30 【表35】

(81)

159

|     |   |
|-----|---|
| 4 1 | C |
| 4 2 | B |
| 4 3 | C |
| 4 4 | B |
| 4 5 | A |
| 4 6 | A |
| 4 7 | A |
| 4 8 | C |
| 4 9 | B |
| 5 0 | A |
| 5 1 | B |
| 5 2 | D |
| 5 3 | C |
| 5 4 | B |
| 5 5 | C |
| 5 6 | B |
| 5 7 | C |
| 5 8 | B |
| 5 9 | C |
| 6 0 | B |
| 6 1 | D |
| 6 2 | A |

【0406】

【表36】

160

|     |   |
|-----|---|
| 6 3 | B |
| 6 4 | A |
| 6 5 | A |
| 6 6 | A |
| 6 7 | B |
| 6 8 | A |
| 6 9 | A |
| 7 0 | A |
| 7 1 | A |
| 7 2 | B |
| 7 3 | A |
| 7 4 | B |
| 7 5 | A |
| 7 6 | D |
| 7 7 | A |
| 7 8 | B |
| 7 9 | A |
| 8 0 | A |
| 8 1 | D |
| 8 2 | D |
| 8 3 | B |
| 8 4 | C |

【0407】

【表37】

(82)

161

|     |   |
|-----|---|
| 85  | B |
| 86  | A |
| 87  | B |
| 88  | C |
| 89  | B |
| 90  | B |
| 91  | C |
| 92  | C |
| 93  | D |
| 94  | C |
| 95  | C |
| 96  | B |
| 97  | B |
| 100 | C |
| 101 | D |
| 102 | D |
| 103 | D |
| 104 | D |
| 105 | D |
| 106 | C |
| 107 | C |
| 108 | C |

【0408】

【表38】

162

|     |   |
|-----|---|
| 109 | D |
| 110 | D |
| 111 | C |
| 112 | B |
| 113 | A |
| 114 | B |
| 115 | C |
| 116 | C |
| 117 | C |
| 118 | C |
| 119 | D |
| 120 | D |
| 121 | C |
| 122 | C |
| 123 | C |
| 124 | C |
| 125 | C |
| 126 | C |
| 127 | D |
| 128 | B |
| 129 | C |
| 130 | D |

【0409】

30 【表39】

(83)

163

|      |   |
|------|---|
| 131  | A |
| 132  | A |
| 133  | A |
| 134  | A |
| 135  | A |
| 136  | B |
| 137  | B |
| 138  | A |
| 139  | A |
| 140  | B |
| 141  | B |
| 142  | A |
| 143  | A |
| 144  | A |
| 145  | C |
| 146  | B |
| 147  | A |
| 148  | A |
| 149  | A |
| 150  | A |
| 151  | A |
| 152A | A |

【0410】

【表40】

164

|      |   |
|------|---|
| 152B | A |
| 152C | B |
| 153A | A |
| 153B | A |
| 154  | A |
| 155  | A |
| 156  | A |
| 157  | A |
| 158  | A |
| 159  | A |
| 160  | A |
| 161  | A |
| 162  | A |
| 163  | A |
| 164  | A |
| 165  | A |
| 166  | A |
| 167  | A |
| 168  | A |
| 169  | A |
| 170  | A |
| 171  | A |

【0411】

30 【表41】

(84)

165

|     |   |
|-----|---|
| 172 | A |
| 173 | A |
| 174 | A |
| 175 | A |
| 176 | B |
| 177 | A |
| 178 | A |
| 179 | A |
| 180 | A |
| 181 | B |
| 182 | A |
| 183 | A |
| 184 | A |
| 186 | B |
| 187 | A |
| 188 | A |
| 189 | A |
| 190 | A |
| 191 | A |
| 192 | A |
| 193 | A |
| 194 | C |

【0412】

【表42】

166

|     |   |
|-----|---|
| 195 | B |
| 196 | A |
| 197 | B |
| 198 | A |
| 199 | A |
| 200 | A |
| 201 | A |
| 202 | A |
| 203 | A |
| 204 | A |
| 205 | A |
| 206 | A |
| 207 | A |
| 208 | A |
| 209 | A |
| 210 | C |
| 211 | A |
| 212 | C |
| 213 | C |
| 214 | B |
| 215 | B |
| 216 | C |

【0413】

【表43】

(85)

167

|     |   |
|-----|---|
| 217 | C |
| 218 | C |
| 219 | B |
| 220 | A |
| 221 | C |
| 222 | A |
| 223 | A |
| 224 | C |
| 225 | C |
| 226 | A |
| 227 | A |
| 228 | A |
| 229 | A |
| 230 | B |
| 231 | A |
| 232 | A |
| 233 | B |
| 234 | A |
| 235 | A |
| 236 | A |
| 237 | A |
| 238 | A |

【0414】

【表44】

168

|      |   |
|------|---|
| 239  | A |
| 240  | A |
| 241  | A |
| 242  | A |
| 243  | A |
| 244  | A |
| 245  | A |
| 246  | A |
| 247  | A |
| 248  | A |
| 250  | A |
| 251  | A |
| 252  | A |
| 253  | A |
| 254  | A |
| 255  | A |
| 256  | A |
| 257  | A |
| 258  | A |
| 259  | A |
| 262  | A |
| 263A | A |

【0415】

30 【表45】

(86)

169

|      |   |
|------|---|
| 263B | A |
| 264  | A |
| 265  | A |
| 266  | A |
| 267  | D |
| 268  | C |
| 269  | D |
| 270  | A |
| 271  | A |
| 272  | B |
| 273  | C |
| 274  | C |
| 275  | D |
| 276  | D |
| 277  | A |
| 278  | A |
| 279  | A |
| 280  | A |
| 281  | C |
| 282  | C |
| 283  | C |
| 284  | C |

【0416】

【表46】

170

|     |   |
|-----|---|
| 285 | A |
| 286 | A |
| 287 | B |
| 288 | C |
| 289 | B |
| 290 | C |
| 291 | C |
| 292 | C |
| 293 | C |
| 294 | C |
| 295 | C |
| 296 | A |
| 297 | A |
| 298 | A |
| 299 | A |
| 300 | B |
| 301 | A |
| 302 | A |
| 303 | A |
| 304 | A |
| 305 | B |
| 306 | A |

【0417】

30

【表47】

(87)

171

|     |   |
|-----|---|
| 307 | A |
| 308 | A |
| 309 | A |
| 310 | A |
| 311 | A |
| 312 | A |
| 316 | A |
| 317 | A |
| 319 | A |
| 320 | A |
| 321 | A |
| 322 | A |
| 323 | A |
| 324 | A |
| 325 | A |
| 326 | A |
| 327 | A |
| 328 | A |
| 329 | C |
| 331 | A |
| 332 | B |
| 333 | A |

【0418】

【表48】

172

|     |   |
|-----|---|
| 334 | A |
| 335 | B |
| 336 | A |
| 337 | A |
| 338 | A |
| 339 | A |
| 340 | A |
| 341 | A |
| 342 | A |
| 343 | C |
| 344 | C |
| 345 | B |
| 346 | A |
| 347 | A |
| 348 | A |
| 349 | A |
| 350 | A |
| 351 | A |
| 352 | B |
| 353 | A |
| 354 | A |
| 355 | A |
| 356 | A |

30 【0419】

【発明の効果】本発明の医薬組成物は $\alpha 4$ 介在細胞接着を伴う疾病、例えば喘息、糖尿病、リウマチ関節炎、炎症性腸疾患、および胃腸管や他の上皮組織(例えば皮膚、尿道、気管支、関節滑膜)の白血球浸潤が関与する他の疾患などの治療に有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 7

識別記号

F I

テ-マ-ド (参考)

A 6 1 K 31/40  
 31/426  
 31/44  
 31/445  
 31/495  
 31/4965  
 31/5375  
 31/54  
 A 6 1 P 1/04  
 3/10

A 6 1 K 31/40  
 31/426  
 31/44  
 31/445  
 31/495  
 31/4965  
 31/5375  
 31/54  
 A 6 1 P 1/04  
 3/10

(88)

|                   |  |                |   |
|-------------------|--|----------------|---|
| 11/06             |  | 11/06          |   |
| 17/02             |  | 17/02          |   |
| 17/06             |  | 17/06          |   |
| 29/00             |  | 29/00          |   |
| 37/00             |  | 37/00          |   |
| // C 0 7 D 207/06 |  | C 0 7 D 207/06 |   |
| 207/08            |  | 207/08         |   |
| 207/327           |  | 207/327        |   |
| 207/337           |  | 207/337        |   |
| 207/34            |  | 207/34         |   |
| 213/26            |  | 213/26         |   |
| 213/30            |  | 213/30         |   |
| 213/55            |  | 213/55         |   |
| 213/74            |  | 213/74         |   |
| 241/12            |  | 241/12         |   |
| 261/08            |  | 261/08         |   |
| 277/24            |  | 277/24         |   |
| 295/14            |  | 295/14         | Z |
|                   |  |                | A |
| 295/18            |  | 295/18         | A |
| 307/81            |  | 307/81         |   |
| 333/24            |  | 333/24         |   |

(72) 発明者 リチャード・マーティン  
 アメリカ合衆国92109カリフォルニア州サ  
 ンディエゴ、ナンバー11-306、イングラ  
 ハム・ストリート3920番